

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年8月2日 (02.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/55118 A1

(51) 国際特許分類: C07D 223/16, 401/12, 403/12, 281/02, 281/10, 491/056, 491/048, 471/04, 243/14, 417/06, 405/06, 267/14, 409/12, 285/36, A61K 31/55, 31/675, 31/554, 31/5513, 31/553, 38/04, 38/05, 38/06, C07K 5/062, A61P 43/00, 29/00, 37/06, 35/00, 7/04, 7/06, 1/04, 1/16, 19/02, 21/04, 3/10, 25/28, 25/00, 9/10, 11/00, 11/06, 31/04, 13/08, 21/00, 37/08, 3/14, 19/10, 27/10

丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00473

(22) 国際出願日: 2001年1月25日 (25.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-017045 2000年1月26日 (26.01.2000) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

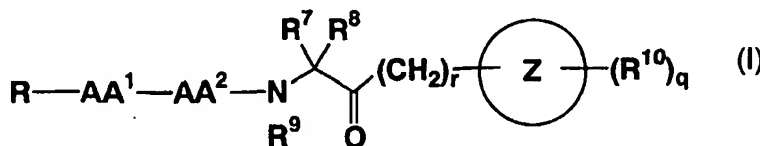
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大元和之 (OHMOTO, Kazuyuki) [JP/JP]. 板垣伊織 (ITAGAKI, Iori) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZENE-FUSED HETEROCYCLE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: ベンゼン縮合ヘテロ環誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤



(57) Abstract: Benzene-fused heterocycle derivatives of the general formula (I); and nontoxic salts thereof (wherein each symbol is as defined in the description). The compounds of the general formula (I) exhibit inhibitory activities against cysteine proteases

and are useful as preventive and/or therapeutic drugs for immunopathy (such as autoimmune diseases and infectious diseases), inflammatory diseases (such as inflammatory diseases of intestine, multiple encephaloscclerosis, and arthritis), nerve degeneration diseases (such as Alzheimer's disease and muscular dystrophy), bone resorptive diseases (such as osteoporosis), respiratory diseases, diabetes, shock, and so on.

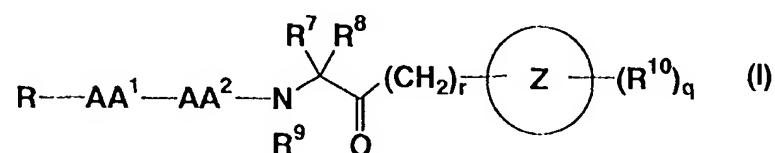
[続葉有]

WO 01/55118 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中の記号は明細書に記載の通り。)で示されるベンゼン縮合複素環誘導体およびその非毒性塩。

一般式 (I) の化合物は、システインプロテアーゼ阻害活性を有し、免疫疾患 (自己免疫疾患、感染症等)、炎症性疾患 (炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎等)、神経変性疾患 (アルツハイマー病、筋ジストロフィー等)、骨吸収性疾患 (骨粗鬆症等)、呼吸器疾患、糖尿病、ショック等の予防および／または治療剤として有用である。

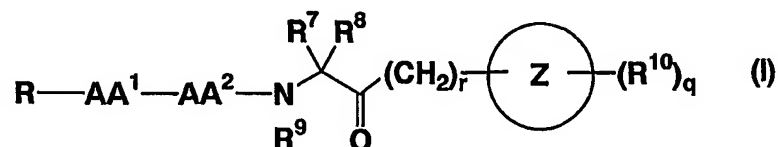
明 細 書

ベンゼン縮合ヘテロ環誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤

5

本発明はベンゼン縮合ヘテロ環誘導体に関する。さらに詳しくは、

1) 一般式 (I)



- (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるベンゼン縮合
 10 ヘテロ環誘導体およびその非毒性塩、
 2) それらの製造方法、および
 3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

- 15 システインプロテアーゼは活性中心にシステイン残基を持ち、これを中心にして蛋白質分解を触媒する酵素群の総称である。動物細胞中にはカテプシンファミリーやカルパイン、カスパーゼー1など、非常に多種類の存在が知られている。システインプロテアーゼは各種の細胞中に広く存在し、前駆蛋白質の活性型への変換（プロセッシング）や不要となった蛋白質の分解処理
 20 など、生体維持にとって基本的で不可欠な作用を担っている。現在に至ってもその生理作用に関して盛んに研究されているが、その研究が進展し酵素の特徴が明らかになるに連れ、システインプロテアーゼは実に様々な疾病の原因としてもとらえられるようになってきた。

免疫応答の初期段階で重要な役割を果たす抗原提示細胞において、カテプ

シン S [J. Immunol., 161, 2731 (1998) 参照] やカテプシン L [J. Exp. Med., 183, 1331 (1996) 参照] が主要組織適合抗原クラス II のプロセッシングを担っていることが明らかとなっている。抗原で惹起した実験的な炎症反応モデルに対してカテプシン S の特異的阻害剤が抑制作用を示した [J. Clin. Invest., 101, 5 2351 (1998) 参照]。また、リーシュマニア感染免疫反応モデルにおいてカテプシン B 阻害剤が免疫反応を制御し、この作用を介して原虫の増殖を抑制した成績が報告されている [J. Immunol., 161, 2120 (1998) 参照]。インビトロ (in vitro) では T 細胞受容体刺激により誘導されるアポトーシスをカルパイン阻害剤やシステインプロテアーゼ阻害剤 E-64 が抑制する成績が得られている [J. Exp. Med., 178, 1693 (1993) 参照]。免疫反応の進行にシステインプロテアーゼの関与は非常に大きいものと考えられる。

カスパーゼ-1 またはそれに類似したシステインプロテアーゼが、アポトーシスを含めた細胞死の機構において重要な位置を占めることが推測されている。そこで、アポトーシスに関与する疾患、例えば、感染症、免疫機能および脳機能の低下または亢進あるいは腫瘍等の予防および／または治療剤として用いることが期待される。アポトーシスに関与する疾患としては後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS 関連疾患 (ARC)、成人 T 細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、ブドウ膜炎等の HIV または HTLV-1 関連疾患や C 型肝炎等のウイルス関連疾患、ガン、全身性エリテマトーデスや慢性関節リウマチ等の膠原病、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等の自己免疫疾患、骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) 等の血小板減少を伴う各種疾患、25 C 型、A 型、B 型、F 型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷

害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィーおよび末梢神経傷害等が挙げられる。

さらに、カスパーゼ-1はインターロイキン-1 β (IL-1 β) の産生
5 を介して様々な炎症性あるいは免疫異常に起因する疾患に関与している。その関与が示されている疾患は多く、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、インスリン依存性 (I 型) 糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、感染症、臓器移植による拒絶反応、移植片対宿主病、乾癬、歯周病 [以上、N. Eng. J. Med., 328, 106 (1993) 参照]、肺炎 [J. Interferon Cytokine Res., 17, 113 (1997) 参照]、肝炎 [J. Leuko. Biol., 58, 90 (1995) 参照]、糸球体腎炎 [Kidney Int., 47, 1303 (1995) 参照]、心内膜炎 [Infect. Immun., 64, 1638 (1996) 参照]、心筋炎 [Br. Heart J., 72, 561 (1995) 参照]、全身性エリテマトーデス [Br. J. Rheumatol., 34, 107 (1995) 参照] や橋本病 [Autoimmunity, 16, 141 (1993) 参照] などの炎症性疾患、自己免疫性疾患が挙げられている。実験的にもリポポリサッカライドとD-ガラクトサミンで惹起した肝傷害モデルにおいてカスパーゼ-1の阻害剤が病態
10 を抑制した成績が報告されており、敗血症や虚血再灌流後、あるいは重度の肝炎においてカスパーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159, 1308 (1999) 参照]。

慢性関節リウマチに関してもシステインプロテアーゼの関与が示されている。
20 この疾患へのIL-1 β の関与が示されている [Arthritis Rheum., 39, 1092 (1996) 参照] とともに、患者の血清中にカルパスタチン (生体内カルパイン阻害剤) に対する自己抗体が認められ [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7267 (1995) 参照]、カルパイン活性の上昇が病因につながるとも考えられている。

システインプロテアーゼは生体を構成する様々な蛋白質を分解することにより病態をもたらすことも知られている。
25

敗血症慢性期における筋蛋白質の分解 [J. Clin. Invest., 97, 1610 (1996) 参照]

や筋ジストロフィーモデルにおける筋蛋白質の分解 [Biochem. J., 288, 643 (1992) 参照] をカテプシンBが担っているとの報告があると同時に、カルパインが筋ジストロフィー患者の筋細胞蛋白を分解する [J. Biol. Chem., 270, 10909 (1995) 参照] との報告もある。

- 5 また、虚血再灌流モデルにおいてカルパインがプロテインキナーゼC- β の分解を介して脳組織の変性をもたらす [J. Neurochem., 72, 2556 (1999) 参照] ことや、カテプシンB阻害剤が神経傷害を抑制した [Eur. J. Neurosci., 10, 1723 (1998) 参照] 成績が得られている。

- 10 脳虚血モデルにおいてもカルパインによるスペクトリンの分解が神経細胞の損傷と機能障害をもたらす [Brain Res., 790, 1(1998) 参照] との知見や、IL-1 β の受容体拮抗薬が病態を軽減した [Brain Res. Bull., 29, 243 (1992) 参照] との報告がある。

心筋梗塞モデルにおいても病変局所におけるカテプシンB活性の上昇が確認されている [Biochem. Med. Metab. Biol., 45, 6 (1991) 参照]。

- 15 虚血性肝臓傷害モデルを用いた実験では、カルパインのタンパク質分解活性を介して肝細胞の壊死およびアポトーシスがもたらされる [Gastroenterology, 116, 168 (1999) 参照] ことが判明した。

- 20 その他には、カルパインがクリスタリンの分解を介して白内障における角膜混濁をもたらす [Biol. Chem., 268, 137 (1993) 参照] との知見や、消化管粘膜萎縮モデルの病変局所においてカテプシンB、HおよびLの活性の上昇を確認した知見 [JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr., 19, 187 (1995) 参照] があり、システインプロテアーゼがこれら蛋白質分解に基く疾患の原因であることが示されている。

- 25 ショックによる全身的な臓器、組織異常にもシステインプロテアーゼの関与が明らかになってきた。

敗血性ショックや全身性炎症反応症候群におけるIL-1 β の関与が示さ

れている〔医学のあゆみ, 169, 850 (1994) 参照〕ほか、リポポリサッカライドで惹起したエンドトキシンショックモデルにおいて、カルパイン阻害剤がニュークリアファクター κ Bの活性化抑制作用を介して循環系の異常、肝臓および脾臓障害、アシドーシスを抑制した〔Br. J. Pharmacol., 121, 695 (1997) 参照〕成績が報告されている。

血小板凝集過程におけるカルパインの関与とカルパイン阻害剤による血小板の凝集抑制が報告されている〔Am. J. Physiol., 259, C862 (1990) 参照〕ことから、血液凝固の異常にもシステインプロテアーゼ阻害剤が有用であると考えられる。骨髓移植に起因する紫斑病（血小板減少症）患者の血清中においてカルパイン活性が上昇していたことから、実際の病態においてもカルパインが関与していると考えられる〔Bone Marrow Transplant., 24, 641 (1999) 参照〕。また、紫斑病（血小板減少症）の病態初期にみられ、その後の病態進行に重要であると考えられている血管内皮細胞のアポトーシスをカスパーゼ-1阻害剤が抑制した〔Am. J. Hematol., 59, 279 (1998) 参照〕ことから、紫斑病や溶血性尿毒症症候群に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと期待されている。

癌および癌転移の分野でもシステインプロテアーゼとその阻害剤の作用が検討されている。

腫瘍細胞〔Cancer Res., 59, 4551 (1999) 参照〕や急性骨髄性白血病細胞〔Clin. Lab. Haematol., 21, 173 (1999) 参照〕の増殖がカスパーゼ-1の阻害剤あるいは受容体拮抗剤で抑制されたことから、腫瘍細胞の増殖過程にカスパーゼ-1活性が必要であり、これらの癌に対してその阻害剤が有効であると期待されている。また大腸癌細胞転移モデルの癌細胞においてカテプシンB活性が上昇していた〔Clin. Exp. Metastasis, 16, 159 (1998) 参照〕ことや、ヒト乳癌細胞にカテプシンK蛋白の発現が認められ、骨転移との関連性が示されている〔Cancer Res., 57, 5386 (1997) 参照〕こと、ならびにカルパイン阻害剤が細胞

の遊走を抑制し、カルパイン阻害による癌転移抑制の可能性が示されている
[J. Biochem., 272, 32719 (1997) 参照] ことから、システインプロテアーゼ阻
害剤は各種の悪性腫瘍の転移に対しても抑制的に作用するものと考えられる。

A I D S [AIDS, 10, 1349 (1996) 参照] や A I D S 関連疾患 (AIDS Related
5 Complex; ARC) [Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 41, 147 (1993) 参照] に関
しては病態の進行に I L - 1 の関与が示されており、A I D S の原病態なら
びにその合併症に関してもシステインプロテアーゼの阻害は有効な治療法に
つながると考えられる。

一部の寄生虫には体内にシステインプロテアーゼ活性を有するものがある。
10 マラリア原虫の食胞体中のシステインプロテアーゼは虫体の栄養源補給のた
めに必須の酵素であり、その阻害剤により原虫の増殖を抑制した成績が得ら
れている [Blood, 87, 4448 (1996) 参照] ことから、システインプロテアーゼ
阻害剤のマラリア症への応用も考えられる。

アルツハイマー型痴呆症では脳にアミロイドと呼ばれる非生理的な蛋白質
15 が沈着することが神経機能の異常に深く関わっているとされているが、シス
テインプロテアーゼはアミロイドの前駆体蛋白を分解してアミロイドを生成
する活性をもつ。臨床的にも、アルツハイマー型痴呆症患者の脳におけるア
ミロイド蛋白のプロセッシング活性を持つ酵素がカテプシンBであったこと
が示されている [Biochem. Biophys. Res. Commun., 177, 377 (1991) 参照] とと
20 もに、脳病変部でのカテプシンB蛋白 [Virchows Arch. A. Pathol. Anat.
Histopathol., 423, 185 (1993) 参照]、カテプシンS蛋白 [Am. J. Pathol., 146, 848
(1995) 参照]、カルパイン蛋白 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 2628 (1993) 参
照] の発現、カスパーゼ-1活性の増加 [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 582
(1999) 参照] が確認されている。また、アルツハイマー型痴呆症患者の脳に
25 蓄積する二重らせんフィラメント (Paired helical filaments) の形成と、この蛋
白をリン酸化して安定化するプロテインキナーゼCの生成にカルパインが関

与している [J. Neurochem., 66, 1539 (1996) 参照] ことや、 β アミロイド蛋白沈着による神経細胞死にカスパーゼが関与する [Exp. Cell Res., 234, 507 (1997) 参照] という知見からも病態におけるシステインプロテアーゼの関与が示されている。

- 5 ハンチントン舞踏病についても、患者の脳でカテプシンH活性の上昇 [J. Neurol. Sci., 131, 65 (1995) 参照] や、カルパイン活性体の比率の上昇 [J. Neurosci., 48, 181 (1997) 参照] が認められており、パーキンソン病についても患者の中脳におけるm-カルパインの発現増加 [Neuroscience, 73, 979 (1996) 参照] と、脳におけるIL-1 β 蛋白の発現 [Neurosci. Lett., 202, 17 (1995) 参照] から、システインプロテアーゼのこれら疾患の発生ならびに進行との関連性が推察されている。

その他中枢神経系では、外傷性脳損傷モデルで観察された神経細胞の傷害過程でカルパインによるスペクトリン分解が見られている [J. Neuropathol. Exp. Neurol., 58, 365 (1999) 参照]。

- 15 また、脊髄損傷モデルで神経膠細胞におけるカルパインメッセンジャーRNAの増加と病変部での活性増加が認められ、損傷後のミエリンならびにアクソンの変性にカルパインが関与している可能性が示されている [Brain Res., 816, 375 (1999) 参照]。さらには多発性硬化症の成因にIL-1 β の関与が示されており [Immunol. Today, 14, 260 (1993) 参照]、これらの神経傷害性疾患
20 治療薬としてシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

- 通常、カテプシンSやカテプシンKはヒト動脈壁には存在しないが、動脈硬化巣に発現していることが確認され、これらが弾性線維の分解活性を有していた [J. Clin. Invest., 102, 576 (1998) 参照] ことや、カルパイン阻害剤とm-カルパインのアンチセンスがヒト血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、平滑筋
25 増殖へのm-カルパインの関与が示されている [Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 18, 493 (1998) 参照] ことから、動脈硬化、経皮経血管冠動脈形成術 (P

T C A) 後再狭窄などの血管病変にシステインプロテアーゼ阻害剤が有望であると考えられる。

肝臓においては、胆汁酸が肝細胞を傷害する過程でカテプシンBの活性化が見られる [J. Clin. Invest., 103, 137 (1999) 参照] ことが報告されており、胆汁鬱滞性肝硬変に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の効果が期待される。

肺、呼吸器系においては、カテプシンSが肺胞マクロファージによるエラスチン分解を担っている酵素であることが示され [J. Biol. Chem., 269, 11530 (1994) 参照]、システインプロテアーゼが肺気腫の病因となっている可能性がある。また、カスパーゼ-1によるIL-1 β の産生を介して肺障害 [J. Clin. Invest., 97, 963 (1996) 参照]、肺線維症 [Cytokine, 5, 57 (1993) 参照]、気管支喘息 [J. Immunol., 149, 3078 (1992) 参照] が引き起こされることも示されている。

骨、軟骨に関する疾患に関してもシステインプロテアーゼの関与が指摘されている。カテプシンKは破骨細胞に特異的に認められ、骨基質の分解活性をもつ [J. Biol. Chem., 271, 12517 (1996) 参照] ことから、この阻害剤は病的な骨吸収の認められる骨粗鬆症、関節炎、慢性関節リウマチ、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移に対して効果を示すことが期待される。また、骨吸収および軟骨分解においてIL-1 β の関与が示されており、カスパーゼ-1の阻害剤やIL-1 β の受容体拮抗薬が骨吸収や関節炎の病態を抑制していることから、それぞれ関節炎 [Cytokine, 8, 377 (1996) 参照]、骨粗鬆症 [J. Clin. Invest., 93, 1959 (1994) 参照] に対する効果が期待される。また変形性関節症におけるIL-1 β の関与も報告されている [Life Sci., 41, 1187 (1987) 参照]。

システインプロテアーゼは各種ホルモンの産生に関与する。甲状腺上皮細胞株の甲状腺刺激ホルモン刺激によりカテプシンSのメッセンジャーRNAの上昇を認めた [J. Biol. Chem., 267, 26038 (1992) 参照] ことから、甲状腺機能亢進症に対してシステインプロテアーゼ阻害剤が効果を示すものと考えら

れる。

歯周炎患者において歯肉溝液のカテプシンB蛋白量と活性が増加している
[J. Clin. Periodontol., 25, 34 (1998) 参照] ことから、歯周病におけるシステイン
プロテアーゼの関与も指摘されている。

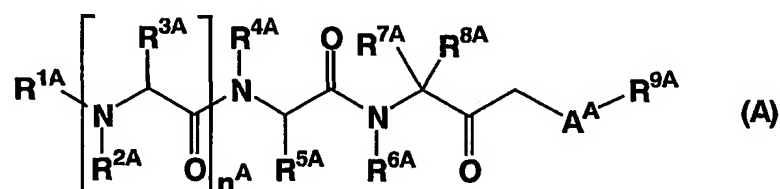
- 5 従って、システインプロテアーゼの阻害活性を有する化合物は、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心
内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植に
10 による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、H
IVまたはHTLV-1関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型
肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、
潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減
15 少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インス
リン依存性（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患（骨髓異形成症候
群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管
20 内凝固症（DIC）等）、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤性の
肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆
症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、
前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各腫先天性奇形症、腎
25 炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等）、
免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、ア
レルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉
症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等）、乾癬、慢性
関節リウマチ等）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身
30 性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等）、生体構成蛋白質の分解によ
る疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆

- 汁鬱滯性肝硬変等)、肺胞弾性線維の分解(肺気腫等)、虚血性疾患(脳虚血、
虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等)等)、ショック(敗
血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドー
シス等)、循環器系異常(動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術(P T C A)
5 後再狭窄等)、血液凝固系の異常(血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群
等)、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群(A I D S)およびA I D S 関連疾患
(A R C)、寄生虫性疾患(マラリア症等)、神経変性性疾患(アルツハイマ
ー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性
脳傷害、外傷性脊髄傷害等)、肺障害(肺線維症等)、骨吸収性疾患(骨粗鬆
10 症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の
骨転移等)、内分泌亢進性疾患(甲状腺機能亢進症等)などの疾患の予防およ
び/または治療剤として有用であることが期待される。

- 一方、阻害剤がプロテアーゼの活性を阻害する際に最も重要なのは、プロ
テアーゼの活性中心のアミノ酸残基と直接相互作用する特別の反応部位であ
15 る。反応部位周辺の構造は、反応部位のペプチド結合(P 1 - P 1 ')を中心
に、... P 3 P 2 P 1 - P 1 ' P 2 ' P 3 ' ...と表され、P 1 部位には、阻
害剤が目的とするプロテアーゼの基質特異性にあったアミノ酸残基が存在す
る。システインプロテアーゼに対する反応部位は、いくつか認められており、
例えば、WO99/54317 号明細書には、
20 カルパイン I、II に対する P 1 部位(ノルバリン、フェニルアラニン等)、
カルパイン I に対する P 1 部位(アルギニン、リジン、チロシン、バリン等)、
パパインに対する P 1 部位(ホモフェニルアラニン、アルギニン等)、
カテプシン B に対する P 1 部位(ホモフェニルアラニン、フェニルアラニン、
チロシン等)、
25 カテプシン S に対する P 1 部位(バリン、ノルロイシン、フェニルアラニン
等)、

カテプシンLに対するP1部位（ホモフェニルアラニン、リジン等）、
 カテプシンKに対するP1部位（アルギニン、ホモフェニルアラニン、ロイ
 シン等）、
 カスパーゼに対するP1部位（アスパラギン酸）等が記載されている。

5 一方、特開平6-192199号明細書には一般式（A）



（式中、 $\text{R}^{1\text{A}}$ は水素原子、 $\text{R}^{10\text{A}}-\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}-\text{OCO}-$ 、 $\text{R}^{10\text{A}}-\text{SO}_2-$ または $\text{R}^{10\text{A}}-\text{NHCO}-$ を表わし、

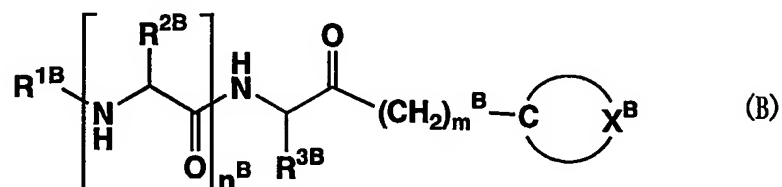
（1）AAが $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ を表わすとき、 $\text{R}^{9\text{A}}$ は置換基を有
 10 していてもよいC6～C14のアリール基、または $-(\text{CH}_2)_m^{\text{A}}-\text{X}^{\text{A}}$ （基
 中、 X^{A} は水素原子、ヒドロキシル基、C1～C5のアルキルチオ基、C2～
 C6のアルコキシカルボニルアミノ基、置換基を有していてもよい複素環残
 基、アミノ基、C1～C5のモノアルキルアミノ基、C2～C10のジアル
 キルアミノ基、C2～C6のアシルアミノ基、ハロゲン原子、C1～C5の
 15 アルコキシ基、置換基を有していてもよいC6～C14のアリール基または
 置換基を有していてもよいC6～C14のアリールオキシ基を表わし、 m^{A}
 は0または1～15の整数を表わす。）を表わし、

（2）AAが $-\text{O}-$ を表わすとき、 $\text{R}^{9\text{A}}$ は水素原子または $-(\text{CH}_2)_l^{\text{A}}-\text{X}^{\text{A}}$
 （基中、 l^{A} は1～15の整数を表わす。）を表わし、

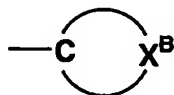
20 （3）AAが $-\text{NR}^{11\text{A}}-$ を表わすとき、 $\text{R}^{9\text{A}}$ は置換基を有していてもよい
 C6～14のアリール基、 $-(\text{CH}_2)_m^{\text{A}}-\text{X}^{\text{A}}$ を表わし、 $\text{R}^{9\text{A}}$ と $\text{R}^{11\text{A}}$ は一
 緒になって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。）で
 示されるケトン誘導体がチオールプロテアーゼ阻害剤として有用であると開

示されている（基の説明は、必要な部分を抜粋した。）。

また、特開平 7-70058 号明細書には一般式（B）



- （式中、 R^{1B} は水素原子、 $R^{4B}-O-C(O)-$ または $R^{4B}-C(O)-$ （ R^{4B} はC3～C15のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいC6～C14のアリール基、置換基を有していてもよい複素環残基、C3～C15のシクロアルキルオキシ基、置換基を有していてもよいC6～C14のアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基および置換基を有していてもよいC6～C14のアリールチオ基なる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよいC1～C20のアルキル基；置換基を有していてもよいC6～C14のアリール基で置換されていてもよいC2～C10のアルケニル基；置換基を有していてもよいC6～C14のアリール基または置換基を有していてもよい複素環残基を表わす。）を表わし、 R^{2B} および R^{3B} はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC1～C20のアルキル基を表わし、



- は置換基を有していてもよい複素環残基を表わし、 n^B は0または1を表わし、 m^B は1～5の整数を表わす。）で表わされる α -アミノケトン誘導体または薬学的に許容されるその塩がチオールプロテアーゼに対して強い阻害活性を示すことが開示されている。

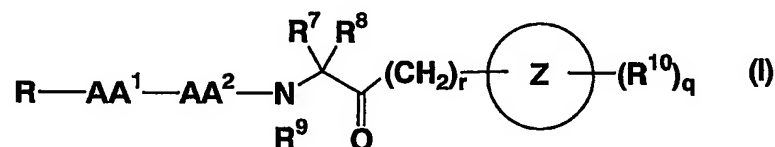
発明の開示

本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体が目的を達成することを見出した。

- 5 本発明の一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体は、システインプロテアーゼ阻害剤としては全く知られていない化合物である。

本発明は

1) 一般式 (I)



- 10 [式中、Rは、

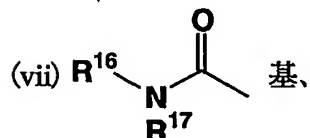
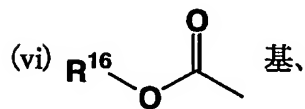
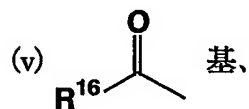
(i)水素原子、

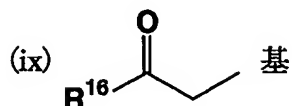
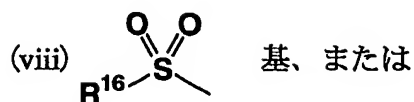
(ii)C 1～8 アルキル基、

(iii)C y c A基、

(iv)ハロゲン原子、C y c A基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシア

- 15 ノ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8 アルキル基、





を表わし、

Cyc Aは、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環、または単環、

- 5 二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

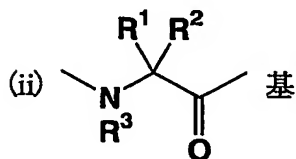
R¹⁶ は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- 10 (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) Cyc A基、または
- (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR¹⁸R¹⁹基および-NHC(O)-Cyc A基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8
- 15 アルキニル基を表わし、

R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

AA¹ は、

(i)単結合、または



20

- (基中、 R^1 および R^2 は、それぞれ同じかもしくは異なって、
- (i) 水素原子、
 - (ii) C 1 ~ 8 アルキル基、
 - (iii) C y c A 基、または
- 5 (iv) 以下の (1) ~ (8) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：
- (1) $-NR^{21}R^{22}$ 基、
 - (2) $-OR^{23}$ 基、
 - (3) $-SR^{24}$ 基、
 - 10 (4) $-COR^{25}$ 基、
 - (5) $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、
 - (6) グアニジノ基、
 - (7) C y c A 基、
 - (8) $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは
- 15 R^1 と R^2 は、一緒になって C 2 ~ 8 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。) を表わし、
- R^{20} は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ~ 4 アルキル)
- 20 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、
- R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{26} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、
- 25 R^{25} は、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-OR^{23}$ 基 (基中、 R^{23} は前記と同じ

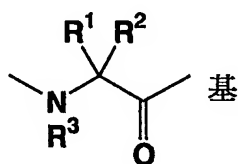
意味を表わす。) またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R³ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

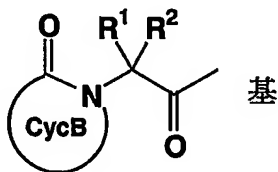
- 5 R³ は、R¹ と一緒になって、C 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR²⁰-基に置き換わってもよく、該アルキレンは-NR²¹R²² 基または-OR²³ 基によって置換されていてもよい。）を表わす。）を表わすか、あるいは

AA¹ が

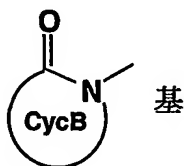
10



を表わすとき、R と一緒になって、



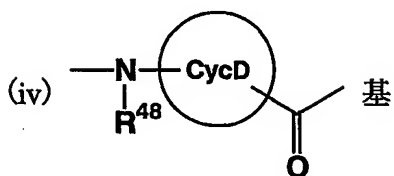
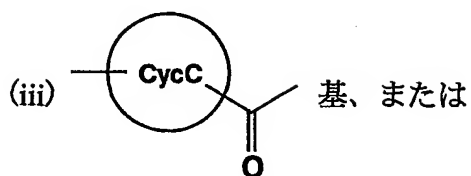
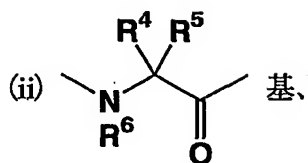
(基中、



- 15 は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される基を表わし、

AA² は、

(i) 単結合、



- 5 (基中、 R^4 および R^5 は、それぞれ同じかもしくは異なって、
- (1) 水素原子、
 - (2) C 1～8 アルキル基、
 - (3) Cyc A 基、または
 - (4) 以下の (a)～(h) から選ばれる 1～5 個の基によって置換された
- 10 C 1～8 アルキル基を表わし：
- (a) $-NR^{41}R^{42}$ 基、
 - (b) $-OR^{43}$ 基、
 - (c) $-SR^{44}$ 基、
 - (d) $-COR^{45}$ 基、
 - 15 (e) $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、
 - (f) グアニジノ基、
 - (g) Cyc A 基、

(h) $-\text{NR}^{46}\text{SO}_2\text{R}^{41}$ 基;あるいは

R^4 と R^5 は、一緒になって $\text{C} 2 \sim 8$ アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 基または $-\text{OR}^{43}$ 基によって置換されていてもよい。) を

5 表わし、

R^{40} は、水素原子、 $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基、 $-\text{COO}-$ ($\text{C} 1 \sim 4$ アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基を表わし、

R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} および R^{46} は、それぞれ同じかもしくは異なって、
10 水素原子、 $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基を表わし、

R^{45} は、 $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基、フェニル基、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{OR}^{43}$ 基 (基中、 R^{43} は前記と同じ意味を表わす。) またはフェニル基によって置換された $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基を

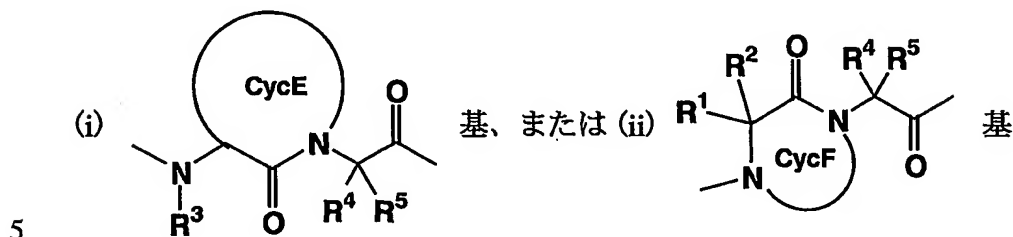
15 表わし、

R^6 は、水素原子、 $\text{C} 1 \sim 8$ アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された $\text{C} 1 \sim 8$ アルキル基を表わすか、あるいは

R^6 は、 R^4 と一緒になって $\text{C} 2 \sim 6$ アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 基または $-\text{OR}^{43}$ 基によって置換されていてもよい。) を
20 表わし、

R^{48} は、水素原子、 $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換された $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基を表わすか、または AA^1 が単結合のとき、 R と一緒になって $\text{C} 2 \sim 6$ アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-\text{NR}^{47}-$ 基 (基中、 R^{47} 基は水素原子または $\text{C} 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) に置き換わってもよい。) を表わし、
25

Cyc Cは、3～17員の単環または二環式複素環を表わし、
 Cyc Dは、C 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の
 単環もしくは二環式複素環を表わす。)を表わすか、あるいは、
 AA²は、AA¹と一緒にあって、



(基中、Cyc Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、
 Cyc Fは5～8員の単環式複素環を表わし、
 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、
 R⁷ およびR⁸ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

- 10 (i)水素原子、
 (ii)C 1～8アルキル基、
 (iii)Cyc A基、または
 (iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1
 ～8アルキル基を表わし：

- 15 (1) -NR⁶¹R⁶² 基、
 (2) -OR⁶³ 基、
 (3) -SR⁶⁴ 基、
 (4) -COR⁶⁵ 基、
 (5) -NR⁶⁶CONR⁶¹R⁶² 基、
 20 (6) グアニジノ基、
 (7) Cyc A基、
 (8) -NR⁶⁶SO₂R⁶¹ 基；あるいは

R^7 と R^8 は、一緒になって C 2 ～ 8 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、

- 5 R^{60} は、水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、 $-COO-$ （C 1 ～ 4 アルキル）基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} および R^{66} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換

- 10 された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

R^{65} は、C 1 ～ 4 アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$ 基（基中、 R^{63} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 4 アルキル基を表わし、

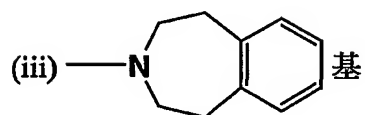
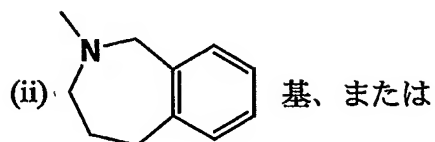
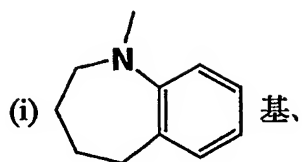
- 15 R^9 は、水素原子、C 1 ～ 8 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ～ 8 アルキル基を表わすか、あるいは

R^9 は R^7 と一緒になって C 2 ～ 6 アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表

- 20 わし、

r は、1 ～ 4 の整数を表わし、

$\bigcirc Z$ 基は、



(i)、(ii)および(iii)に示される環中、一つまたは二つの飽和炭素原子は

5 (1) 酸素原子、

(2) $-S(O)_s$ -基、または

(3) $-NR^{83}$ -基

(基中、sは、0または1~2の整数を表わし、

R^{83} は、

10 (a) 水素原子、

(b) C1~8アルキル基、

(c) CycA基、または

(d) CycA基、グアニジノ基、 $-COR^{68}$ 基、 $-NR^{69}R^{70}$ 基、 $-OR^{69}$ 基、シアノ基および $-P(O)(OR^{75})_2$ 基から選択される1~5個の基

15 によって置換されたC1~8アルキル基を表わし、

R^{68} は、C1~4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1~4アルキル基を表わし、

R^{69} および R^{70} は、それぞれ同じかもしくは異なって水素原子、C1~4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換されたC1~4アル

キル基を表わし、

R^{75} は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基または1～5個のフェニル基、シアノ基またはハロゲン原子によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)に置き換わってもよく、(i)、(ii)および(iii)に示される環はC 5

- 5 ～8炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～8員複素環と縮合してもよい。)を表わし、

qは、0または1～5の整数を表わし、

R^{10} は、

- (i) C 1～8アルキル基、
 10 (ii) C 2～8アルケニル基、
 (iii) C 2～8アルキニル基、
 (iv) ハロゲン原子、
 (v) C y c A基、
 (vi) $-COR^{71}$ 基、
 15 (vii) $-NR^{72}R^{73}$ 基、
 (viii) $-OR^{74}$ 基、または
 (ix) 以下の<1>～<7>:

<1> C y c A基、

<2> グアニジノ基、

- 20 <3> $-COR^{71}$ 基、

<4> $-NR^{72}R^{73}$ 基、

<5> $-OR^{74}$ 基、

<6> シアノ基および

- <7> $-P(O)(OR^{82})_2$ 基 (基中、 R^{82} は水素原子、C 1～8アルキル
 25 基、フェニル基または1～5個のフェニル基、シアノ基またはハロゲン原子によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)から選択される1～5個

の基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R⁷¹は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- 5 (2) C y c A基、
- (3) -NR⁷²R⁷³基、
- (4) -OR⁷⁴基、または
- (5) C y c A基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R⁷²およびR⁷³は、それぞれ同じかもしくは異なって、

- 10 (1) 水素原子、
- (2) C 1～8アルキル基、
- (3) C y c A基、または
- (4) 以下の(a)～(f)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- 15 (a) C y c A基、
- (b) グアニジノ基、
- (c) -NR⁷⁷R⁷⁸基(基中、R⁷⁷およびR⁷⁸は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)、

- 20 (d) -OR⁷⁷基(基中、R⁷⁷は前記と同じ意味を表わす。)、
- (e) -COR⁷⁶基(基中、R⁷⁶はC 1～4アルキル基、フェニル基、-NR⁷⁷R⁷⁸基(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、-OR⁷⁷基(基中、R⁷⁷は前記と同じ意味を表わす。)またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)および

- 25 (f) シアノ基；

R⁷⁴は、

- (1) 水素原子、
 (2) C 1～8アルキル基、
 (3) C y c A基、または
 (4) 以下の (a) ～ (h) から選択される 1～5 個の基によって置換され
 5 た C 1～8アルキル基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または
 -NR⁸⁴基に置き換わってもよい。) を表わす：
 (a) C y c A基、
 (b) グアニジノ基、
 (c) -S i R⁷⁹R⁸⁰R⁸¹基 (基中、R⁷⁹、R⁸⁰、R⁸¹はそれぞれ同じか
 10 もしくは異なって、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によ
 って置換された C 1～8アルキル基を表わす。)、
 (d) -NR⁷⁷R⁷⁸基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
 (e) -OR⁷⁷基 (基中、R⁷⁷は前記と同じ意味を表わす。)、
 (f) -COR⁷⁶基 (基中、R⁷⁶は前記と同じ意味を表わす。)、
 15 (g) シアノ基、
 (h) -P (O) (OR⁸²)₂基 (基中の記号は前記と同じ意味を表わす。)；
 ただし、R、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R¹⁰、R¹⁶、R⁷¹、R⁷²、
 R⁷³、R⁷⁴、R⁸³ 基中の C y c A基は、それぞれ同じかもしくは異なっ
 ていてもよく、さらに C y c A、C y c B、C y c C、C y c D、C y c E
 20 および C y c Fは、それぞれ独立して 1～5 個の R²⁷基によって置換されて
 いてもよい：
 R²⁷は、
 (1) C 1～8アルキル基、
 (2) ハロゲン原子、
 25 (3) -NR¹¹R¹² 基、
 (4) -OR¹³ 基、

- (5) C 5 ~ 1 0 の単環もしくは二環式炭素環、
- (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- 5 (9) 5 ~ 1 0 員の単環もしくは二環式複素環、
- (10) $-SR^{14}$ 基、
- (11) $-COR^{15}$ 基、
- (12) オキソ基、
- (13) $-SO_2R^{15}$ 基、
- 10 (14) $-OCF_3$ 基、または
- (15) 以下の (a) ~ (m) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基：
 - (a) ハロゲン原子、
 - (b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
 - 15 (c) $-OR^{13}$ 基、
 - (d) C 5 ~ 1 0 の単環もしくは二環式炭素環、
 - (e) ニトロ基、
 - (f) トリフルオロメチル基、
 - (g) シアノ基、
 - 20 (h) 5 ~ 1 0 員の単環もしくは二環式複素環、
 - (j) $-SR^{14}$ 基、
 - (k) $-COR^{15}$ 基、
 - (l) $-SO_2R^{15}$ 基、
 - (m) $-OCF_3$ 基；
- 25 (基中、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基また

はフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R¹³ およびR¹⁴ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

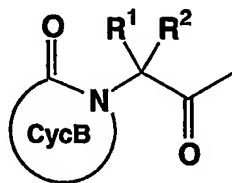
- 5 R¹⁵ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、-NR¹¹R¹² 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、-OR¹³ 基（基中、R¹³ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)]

で示されるペンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩、

- 10 2) それらの製造方法、および
3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

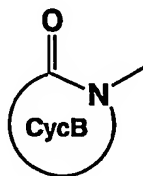
発明の詳細な説明

一般式（I）で示される化合物中、AA¹とR基が一緒になって表わす



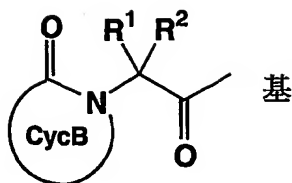
15

で示される基中、

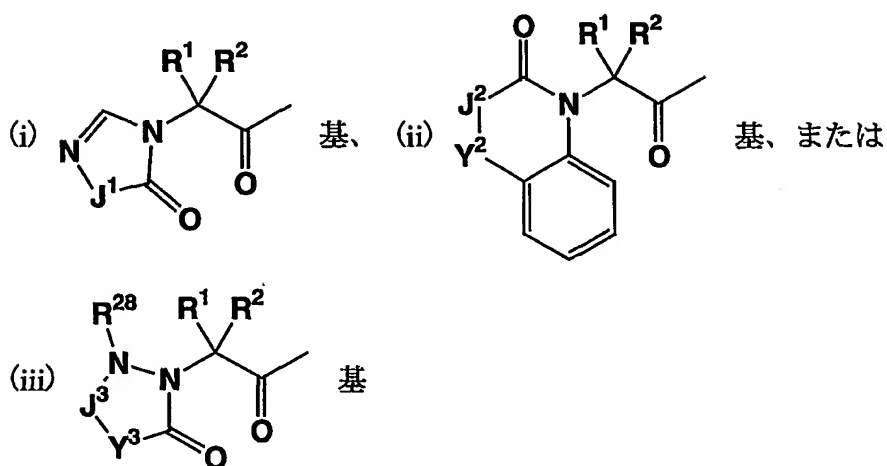


- は、1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を
含有する5～12員の複素環（この複素環は、1～5個のR²⁷基で置換され
20 ていてもよい。）を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、



- 5 (基中、 J^1 は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}$ -基 (基中、 R^{29} は水素原子、C 1～4 アルキル基、Cyc A 基または Cyc A 基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わす。)、C 1～3 アルキレン基または C 2～3 アルケニレン基を表わし、

J^2 は単結合または C 1～2 アルキレン基を表わし、

- 10 Y^2 は $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基または C 1～2 アルキレン基を表わし、

J^3 はカルボニル基または C 1～3 アルキレン基を表わし、

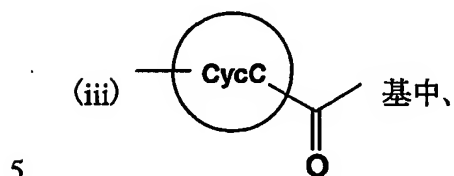
Y^3 は C 1～3 アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}$ -基 (基中、 R^{29} は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

R^{28} は水素原子、C 1～4 アルキル基、Cyc A 基または Cyc A 基によっ

- 15 て置換された C 1～4 アルキル基を表わすか、または

R^{28} は R^1 と一緒になって C 2～4 アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は 1～5 個の R^{27} 基によって置換されている。) である。

一般式 (I) で示される化合物中、 AA^2 が表わす

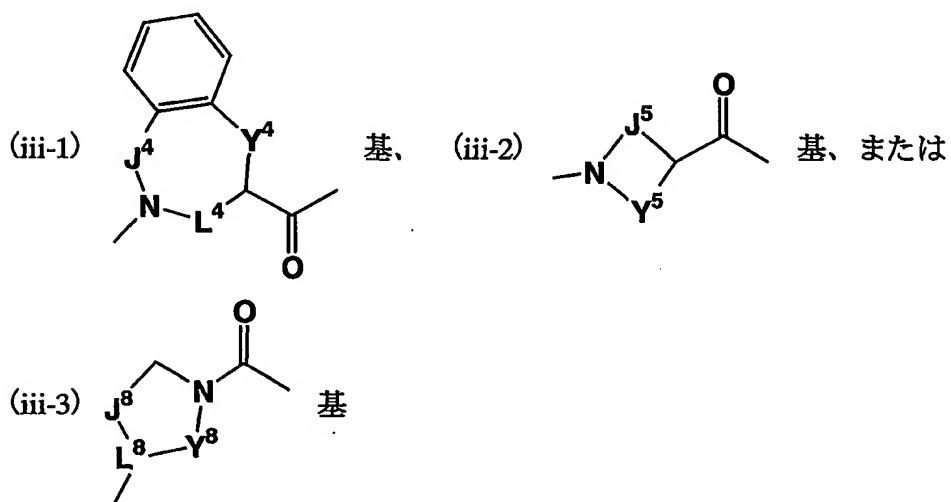


CycC は、1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 3～17 員の複素環 (この複素環は、1～5 個の R^{27} 基で置換されている。) を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、



(基中、 J^4 、 Y^4 、 L^4 はそれぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし(ただし、 J^4 、 Y^4 、 L^4 は同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

J^5 はC 1～6アルキレン基を表わし、

- 5 Y^5 は単結合、C 1～3アルキレン基または $-NR^{67}-$ 基(基中、 R^{67} は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

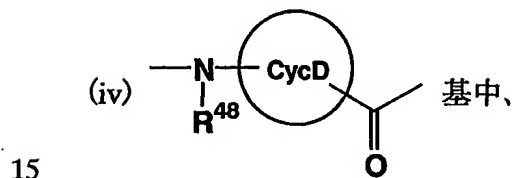
J^8 はC 1～5アルキレン基(基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わってもよい。)を表わし、

- 10 Y^8 は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、

L^8 は $-N-$ 基または $-CH-$ 基を表わし、

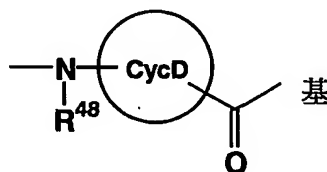
その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。)である。

また、 AA^2 が表わす

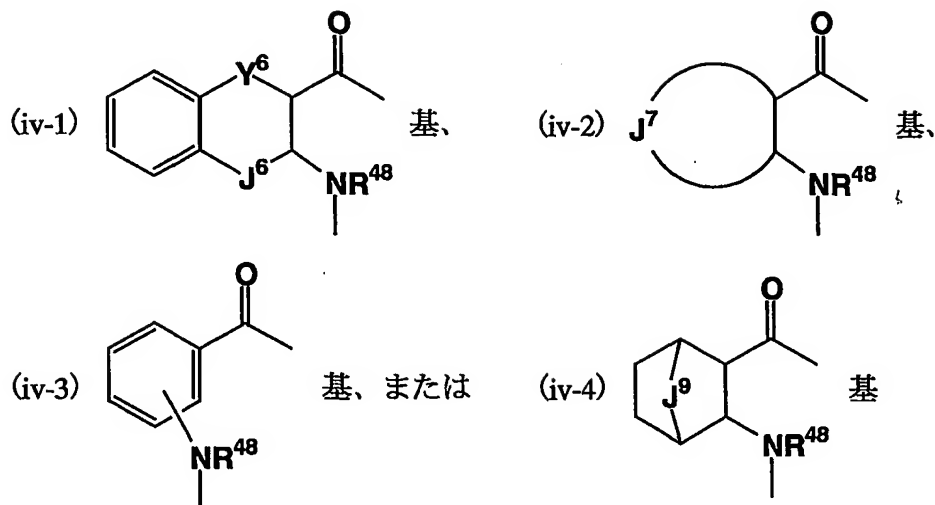


CycDは、C 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する3～14員の複素環(この炭素環および複素環は、それぞれ1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。)を表わす。

- 20 また、



は、具体的に表わすと、



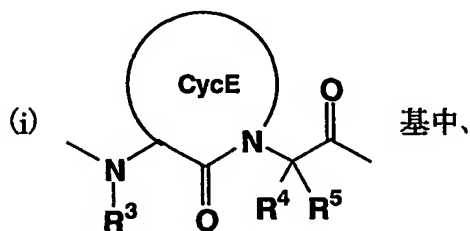
(基中、 J^6 および Y^6 は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし (ただし、 J^6 および Y^6 は同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

J^7 は C 1～6 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基 (基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。) に置き換わってもよい。) を表わし、

J^9 は C 1～3 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}-$ 基 (基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は 1～5 個の R^{27} 基で置換されていてもよい。) である。

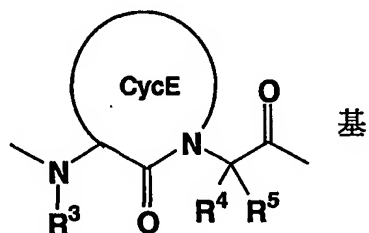
一般式 (I) で示される化合物中、 AA^1 と AA^2 が一緒になって表わす



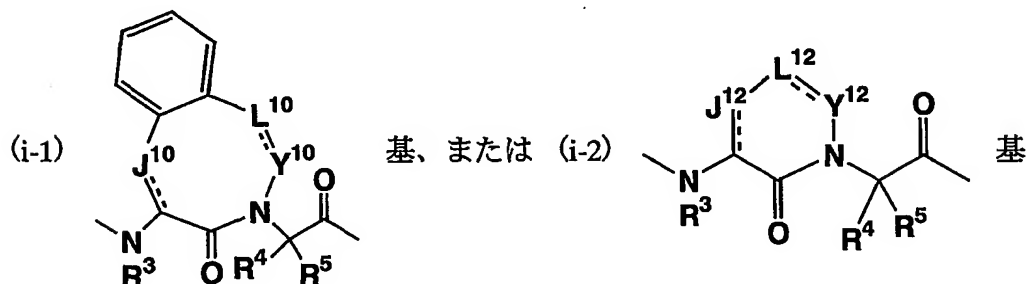
CycEは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の—S(O)p—を含有する4～18員の複素環（この複素環は、1～5個のR²基で置換されていてもよい。）を表わす。

また、

5



は、具体的に表わすと、



(基中、

====

10 は単結合または二重結合を表わし、

J¹⁰ および Y¹⁰ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、

L¹⁰ は単結合、C 1～3アルキレン基、—NR⁵⁷—基（基中、R⁵⁷ は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された

15 C 1～4アルキル基を表わす。）、—N=基、酸素原子または—S(O)p—基（基中、pは0または1～2の整数を表わす。）を表わし、

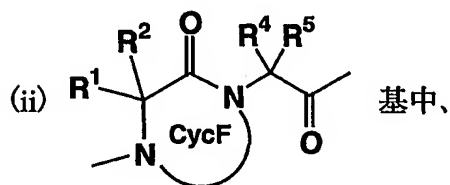
J^{12} および Y^{12} は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合またはC 1～3アルキレン基を表わし、

L^{12} はC 1～3アルキレン基、 $-NR^{57}-$ 基（基中、 R^{57} は前記と同じ意味を表わす。）、 $-N=$ 基、 $=N-$ 基、酸素原子または $-S(O)_p-$ 基（基中、

5 p は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、

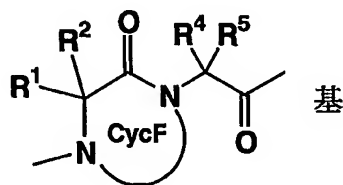
その他の記号は前記と同じ意味を表わし、それぞれの環は1～5個の R^{27} 基で置換されていてもよい。）である。

また、 AA^1 と AA^2 が一緒になって表わす

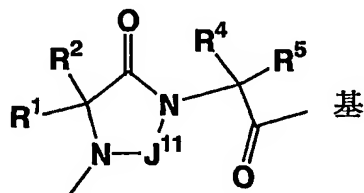


10 $CycF$ は2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環を表わす。

また、



は、具体的に表わすと、



15 （基中、 J^{11} はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わし、基中の環は1～5個の R^{27} 基で置換され

ていてもよい。) である。

本明細書においてC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

5 本明細書においてC 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 2～8アルケニル基とは、1～3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、
10 ヘキセニル、ヘキサジエニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

本明細書においてC 2～8アルキニル基とは、1～3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基等が挙げられる。

15 本明細書においてフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル基およびその異性体を意味する。

本明細書においてフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基とは、フェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル
20 基およびその異性体を意味する。

本明細書においてC 1～2アルキレン基とは、メチレン、エチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリ
25 メチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリ

メチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 1～5アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 本明細書においてC 1～6アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 2～4アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 10 本明細書においてC 2～6アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

本明細書においてC 2～8アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体を意味する。

- 15 本明細書において炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基または $-NR^{60}$ -基に置き換わってもよいC 2～6アルキレン基としては、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、 $-NR^{40}$ -基または $-NR^{60}$ -基と置き換わった基、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 等が挙げられる。
- 20
- 25

本明細書において炭素原子の一つが酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{20}$ -基、

—NR⁴⁰—基または—NR⁶⁰—基に置き換わってもよいC 2～8アルキレン基としては、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体中の1個の炭素原子が、酸素原子、硫黄原子または—NR²⁰—基、—NR⁴⁰—基または—NR⁶⁰—基と置き換わった基、例えば、—CH₂—O—CH₂—、—CH₂—CH₂—O—CH₂—、—CH₂—CH₂—S—CH₂—、—CH₂—CH₂—NH—CH₂—、—CH₂—CH₂—O—CH₂—CH₂—、—CH₂—CH₂—S—CH₂—CH₂—、—CH₂—CH₂—NH—CH₂—CH₂—、—CH₂—CH₂—N(CH₃)—CH₂—CH₂—等が挙げられる。

10 本明細書においてC 2～3アルケニレン基とは、ビニレンおよびアリレン基およびその異性体を意味する。

本明細書においてC 1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシ基およびその異性体を意味する。

15 本明細書においてC 3～6アルキレン基とは、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびその異性体を意味する。

本明細書においてハロゲン原子とは、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

20 本明細書において単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環とは、単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものを意味する。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、アダマンチル環等が挙げられる。

25 本明細書において単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環としては、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環アリール、またはその一部も

- しくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、
- 5 アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロフルオレン、パーヒドロフェナントレイン、パーヒドロアントラセン、パーヒドロアセナフチレン、パーヒドロビフェニレン、アダマンチル環等が挙げられる。
- 10 本明細書において単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環とは、単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものを意味する。
- 15 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、
- 20 オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソ
- 25 キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が

挙げられる。

- 前記した単環もしくは二環式の1～4個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリアルの一部もしくは全部飽和したものとしては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、
- 5 イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチ
- 10 オピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサゾール)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン (テトラ
- 15 ヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、
- 20 ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ
- 25 トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ

トラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。

- 5 本明細書において単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環とは、単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものを意味する。
- 10 前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、シアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チアイン
- 15 (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサアジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、
- 20 キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、カルバゾール、アクリジン環等が挙げられる。

- 前記した単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、オキシラン、ア
- 25

- ゼチジン、オキセタン、チイラン、チエタン、ピロリン、ピロリジン、イミ
ダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、
テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テ
トラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、
5 ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラ
ン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジ
ヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、オ
キサゾリン (ジヒドロオキサゾール)、オキサゾリジン (テトラヒドロオキサ
ゾール)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキ
10 サジアゾリン (ジヒドロオキサジアゾール)、オキサジアゾリジン (テトラヒ
ドロオキサジアゾール)、チアゾリン (ジヒドロチアゾール)、チアゾリジン
(テトラヒドロチアゾール)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチ
アゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジ
ヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、
15 パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベン
ゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオ
フェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリ
ン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、
テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、
20 テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、
テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリ
ン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾ
リン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリ
ン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキ
25 サゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パ
ーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベン

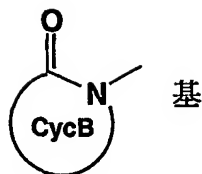
ゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチ
アゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、イ
ンドロオキサゼピン、インドロテトラヒドロオキサゼピン、インドロオキ
サジアゼピン、インドロテトラヒドロオキサジアゼピン、インドロチアゼピ
5 ン、インドロテトラヒドロチアゼピン、インドロチアジアゼピン、インドロ
テトラヒドロチアジアゼピン、インドロアゼピン、インドロテトラヒドロア
ゼピン、インドロジアゼピン、インドロテトラヒドロジアゼピン、ベンゾフ
ラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カンファー、イミダ
ゾチアゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒ
10 ドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒ
ドロアクリジン、ジオキサラン、ジオキサン、ジオキサジン環等が挙げられ
る。

本明細書においてC 5～8 炭素環とは、単環式5～8 炭素環アリールまた
はその一部もしくは全部飽和したものを意味する。例えば、シクロペンタン、
15 シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シク
ロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シク
ロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、シ
クロヘプタトリエン、シクロオクタトリエン等が挙げられる。

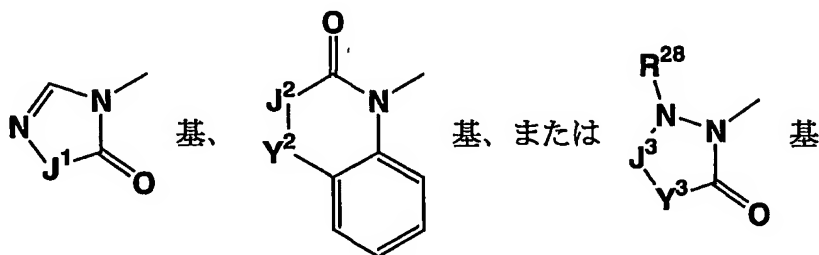
本明細書において1～2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および／または1
20 個の硫黄原子を含有する5～8 員複素環とは、1～2 個の窒素原子、1 個の
酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含有する単環式5～8 複素環アリ
ールまたはその一部もしくは全部飽和したものを意味する。例えば、ピリジ
ン、ピペリジン、ピロール、ピロリジン、アゼピン、ヘキサヒドロアゼピン、
ジアゼピン、フラン、ジオキサン、ジオキソール、ピラン、オキセピン、オ
25 キシシン、チオフェン、チアン、チエピン、オキサチオラン、オキサゾリジ
ン、ピラゾール、オキサゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが

挙げられる。

本明細書中の



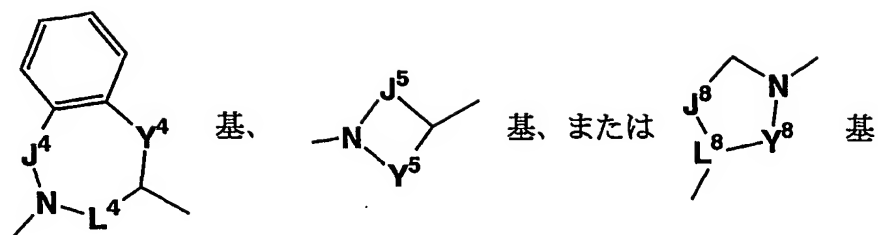
- 5 が表わす1～3個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～12員の複素環とは、例えば



で表わされる環である。

- より具体的には、2-オキソー-1, 3, 4-トリアゾリン、5-オキソー-
 10 1, 2, 4-オキサジアゾリン、5-オキソー-1, 2, 4-チアジアゾリン、
 4-オキソイミダゾリン、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、3,
 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、2-オキソインドリン、
 2-オキソーテトラヒドロキノリン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾ
 リン、1, 2-ジヒドロ-2-オキソキノキサリン、3-オキソピラゾリジ
 15 ン、パーヒドロ-3-オキソピリダジン、2-オキソー-1, 3, 4-オキサ
 ジアゾリジン、パーヒドロ-2-オキソー-1, 3, 4-オキサジアジン等が
 挙げられる。

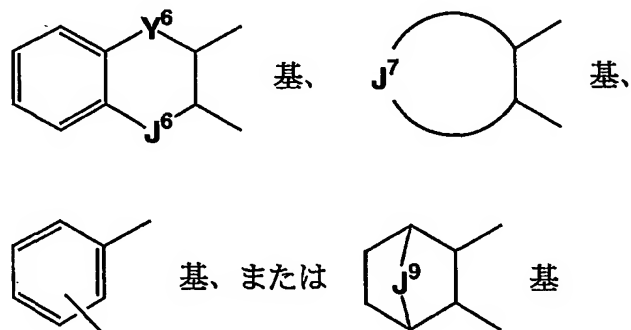
本明細書中のCycCが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子およ
 び／または1個の硫黄原子を含有する3～17員の複素環とは、例えば、



で表わされる環である。

より具体的には、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、
 5 ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、チアゾリジン、
 インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンが挙げられる。

本明細書中のC y c Dが表わすC 3～1 4の単環もしくは二環式炭素環、
 または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子
 を含有する3～1 4員の複素環とは、例えば、



10

で表わされる環である。

より具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、
 イندان、テトラヒドロナフタレン、オキサラン、オキサン、チオラン、チアン、
 15 ピロリジン、ピペリジン、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、
 ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、7-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、7-オキサビスクロ[2. 2. 1]
 ヘプタン、7-チアビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンが挙げられる。

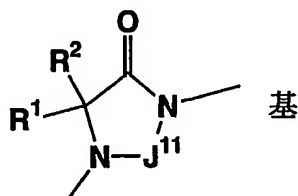
本明細書中のC y c Eが表わす1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の-S (O) p-を含有する4～18員の複素環とは、例えば、



5 で表わされる環である。

より具体的には、2-オキソピロリジン、2-オキソピペリジン、2-オキソパーヒドロアゼピン、2-オキソピペラジン、3-オキソモルホリン、1, 1, -ジオキソ-3-イソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-イソチアジン、4-オキソジアゼピン、2-オキソインドリン、2-オキソテトラヒドロキノリン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアゾリジン、1, 1-ジオキソ-3-ベンズイソチアジンが挙げられる。

本明細書中のC y c Fが表わす2個の窒素原子を含有する5～8員の複素環とは、例えば、



15 で表わされる環である。

より具体的には、R¹およびR²で置換されている2, 4-ジオキソイミダゾリジン、2-オキソピペラジン、2-オキソパーヒドロジアゼピンが挙げられる。

本発明において、記号



は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前（β位）に結合していることを表わし、記号



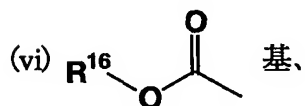
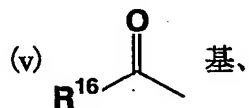
5

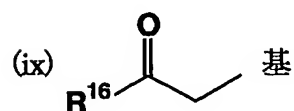
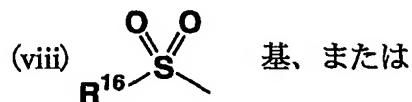
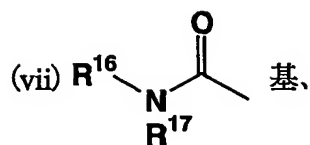
は、特に断わらない限り紙面の向こう側（α位）に結合していることを表わし、記号



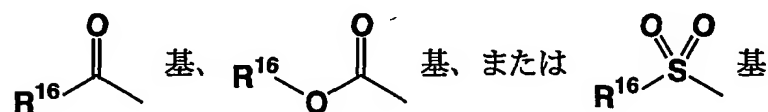
は、β位およびα位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

- 10 一般式（I）中、Rが表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、
- (i)水素原子、
 - (ii)C 1～8アルキル基、
 - (iii)C y c A基、
 - (iv)C y c A基およびニトロ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8
- 15 アルキル基、





- であり、さらに好ましくはC 1～8アルキル基またはC y c A基もしくはニ
5 トロ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、



である。

R^{16} が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは

- [I] (1) C 1～8アルキル基、
10 (2) C 2～8アルケニル基、
(3) C 2～8アルキニル基、
(4) C y c A基、または
(5) C y c A基および-NHC(O)-C y c A基から選択される基によ
って置換されたC 1～8アルキル基、
15 (6) C y c A基によって置換されたC 2～8アルケニル基、または
(7) C y c A基によって置換されたC 2～8アルキニル基であり、
基中のC y c Aは1～5個の R^{27a} 基によって置換されていてもよく、
 R^{27a} 基は、(1) C 1～8アルキル基、
(2) ハロゲン原子、

- (3) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (4) $-OR^{13}$ 基、
- (5) フェニル基、
- (6) ニトロ基、
- 5 (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) テトラゾール基、
- (10) $-SR^{14}$ 基、
- (11) $-COR^{15}$ 基、
- 10 (12) オキソ基、または
- (13) 以下の (a) ~ (k) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基であるか：(a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) フェニル基、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) テトラゾール基、(j) $-SR^{14}$ 基、(k)
- 15 $-COR^{15}$ 基、または
- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $NR^{18}R^{19}$ 基から選択される基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または C 2 ~ 8 アルキニル基、または
- (b) (1) 1 ~ 5 個の置換基 R^{27} を有する Cyc A 基、または
- 20 (2) 1 ~ 5 個の置換基 R^{27} を有する Cyc A 基で置換されている C 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または C 2 ~ 8 アルキニル基
- (ただし、(1)、(2) 中の R^{27} 基のうち少なくとも 1 個は、
- (i) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、
- (ii) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、
- 25 (iii) $-SO_2R^{15}$ 基、(iv) $-OCF_3$ 基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) C

5 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
 (j) $-SR^{14}$ 基、(k) $-COR^{15}$ 基、(l) $-SO_2R^{15}$ 基および (m) $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC1～8アル
 5 キル基（ただし、少なくとも1個はC5～10の単環もしくは二環式炭素環、
 5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基および $-OCF_3$ 基
 から選択される基である。）から選択される基である。）である。

さらに好ましい R^{16} としては、

- [I] (1) C1～8アルキル基、
 10 (2) C2～8アルケニル基、
 (3) C2～8アルキニル基、
 (4) Cyc A基、
 (5) Cyc A基および $-NHC(O)-Cyc A$ 基から選択される基によ
 って置換されたC1～8アルキル基、
 15 (6) Cyc A基によって置換されたC2～8アルケニル基、または
 (7) Cyc A基によって置換されたC2～8アルキニル基であり、
 基中のCyc Aは1～5個の R^{27a} 基によって置換されていてもよい単環も
 しくは二環式のC5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が
 飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2個の窒素原子、1～2個の
 20 酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリ
 ールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であるか、または

- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基およ
 び $NR^{18}R^{19}$ 基から選択される基によって置換されたC1～8アルキル基、
 C2～8アルケニル基またはC2～8アルキニル基、または
 25 (b) (1) 1～5個の置換基 R^{27} を有するCyc A基、または
 (2) 1～5個の置換基 R^{27} を有するCyc A基で置換されているC1～8

アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基

(ただし、(1)、(2) 中の R^{27} 基のうち少なくとも1個は、

(i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、

(ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

5 (iii) $-SO_2R^{15}$ 基、(iv) $-OCF_3$ 基、および

(v) (a) ハロゲン原子、(b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、(c) $-OR^{13}$ 基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、
(j) $-SR^{14}$ 基、(k) $-COR^{15}$ 基、(l) $-SO_2R^{15}$ 基および (m)

10 $-OCF_3$ 基から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基(ただし、少なくとも1個はC 5～10の単環もしくは二環式炭素環、5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-SO_2R^{15}$ 基または $-OCF_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)であり、

基中のC y c A基は単環もしくは二環式のC 5～10の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の1～2
15 個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～10員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環である。

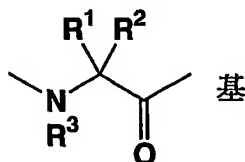
特に好ましい R^{16} としては、[I] (1) C 1～4アルキル基、(2) C 2～
20 4アルケニル基、(3) C 2～4アルキニル基、(4) C y c A基、または(5) C y c A基によって置換されたC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニル基もしくはC 2～4アルキニル基であり、基中のC y c Aは1～5個の R^{27a} 基によって置換されていてもよいシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロ
25 ール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノ

キサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環であり、または

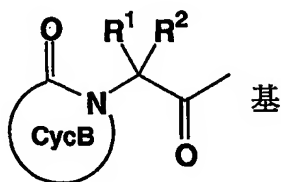
- [II] (a) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基および $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 基から選択される基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基、または
- (b) (1) 1～5 個の置換基 R^{27} を有する Cyc A 基、または
- (2) 1～5 個の置換基 R^{27} を有する Cyc A 基で置換されている C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基または C 2～8 アルキニル基
- (ただし、(1)、(2) 中の R^{27} 基のうち少なくとも 1 個は、
- (i) C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環、
- (ii) 5～10 員の単環もしくは二環式複素環、
- (iii) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基、(iv) $-\text{OCF}_3$ 基、および
- (v) (a) ハロゲン原子、(b) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基、(c) $-\text{OR}^{13}$ 基、(d) C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10 員の単環もしくは二環式複素環、(j) $-\text{SR}^{14}$ 基、(k) $-\text{COR}^{15}$ 基、(l) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および (m) $-\text{OCF}_3$ 基から選択される 1～5 個の基によって置換された C 1～8 アルキル基 (ただし、少なくとも 1 個は C 5～10 の単環もしくは二環式炭素環、5～10 員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基または $-\text{OCF}_3$ 基から選択される基である。) から選択される基である。) であり、
- Cyc A としてはシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサジアゾール、テト

ラヒドロキノリン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロキノキサリンが特に好ましい環である。

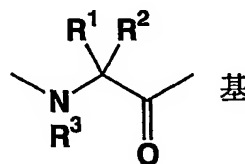
一般式 (I) 中、 AA^1 が表わす単結合、あるいは



5 またはRと一緒に表わす



はすべて好ましいが、特に好ましい基は単結合または



である。

10 R^1 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または NH_2 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

15 特に好ましい R^1 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル基である。そのとき、 R^2 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいの

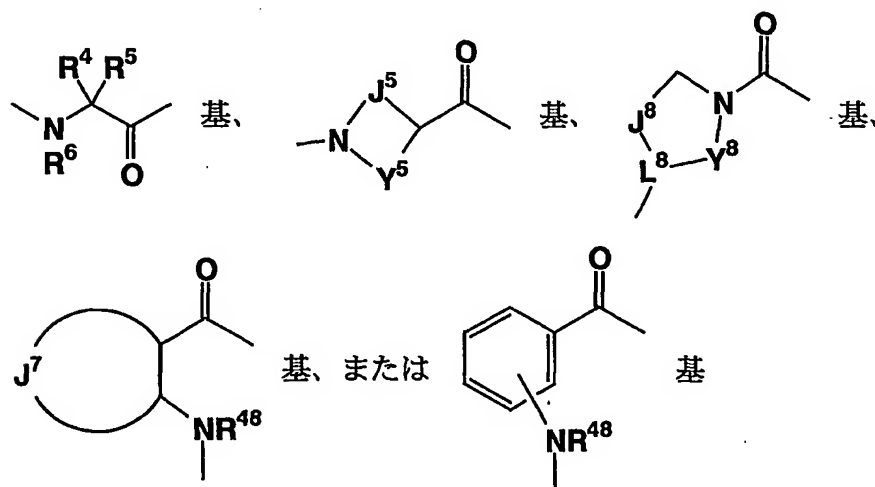
は、水素原子である。

あるいは、 R^1 と R^2 が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

R^3 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいのは水素原子またはC 1～4アルキル基である。

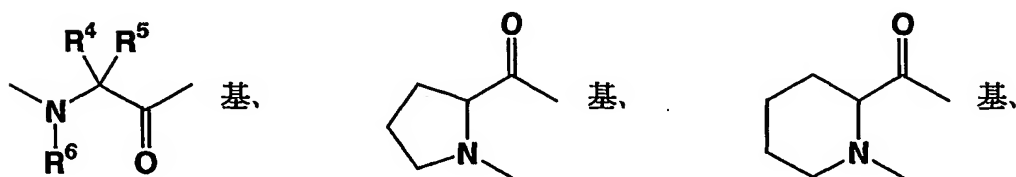
あるいは、 R^3 と R^1 が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

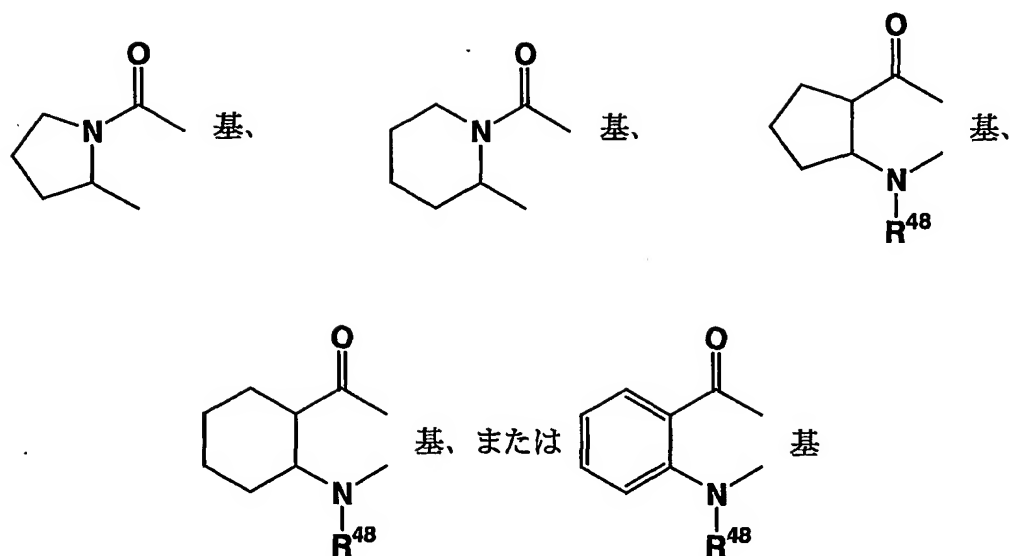
一般式 (I) 中、 AA^2 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは単結合、



10

であり、特に好ましくは、単結合、





である。

- R^4 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、水素原子、C 1～8
- 5 アルキル基、フェニル基、または NH_2 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、 SCH_3 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、 COOH 基、 CONH_2 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

- 特に好ましい R^4 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または
- 10 C 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキルである。そのとき、 R^5 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいのは、水素原子である。

あるいは、 R^4 と R^5 が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好ましい。

- 15 R^6 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいのは水素原子またはC 1～4アルキル基である。

あるいは、 R^6 と R^4 が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好ましい。

R^{48} が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、

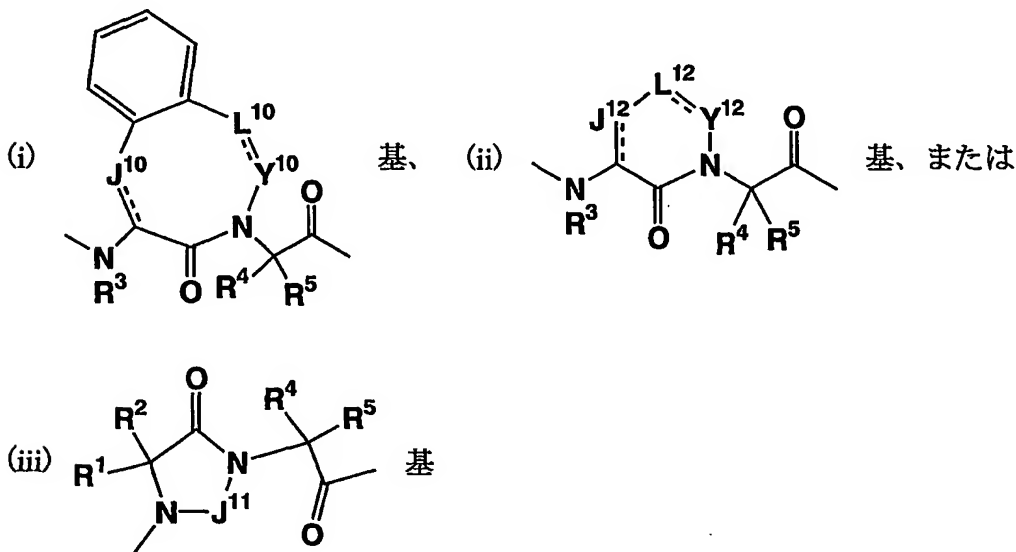
〔I〕 水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基、または

〔II〕 AA^1 が単結合であるとき、Rと一緒に表わすC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{47}-$ 基（基中、 R^{47} は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）である。

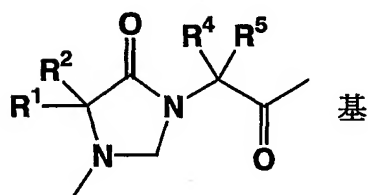
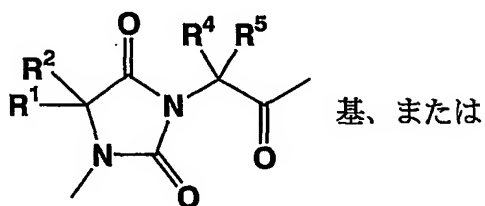
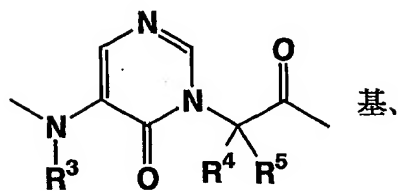
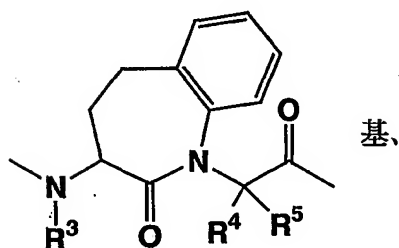
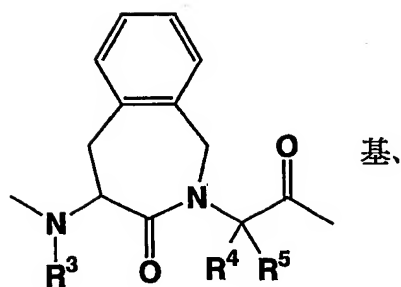
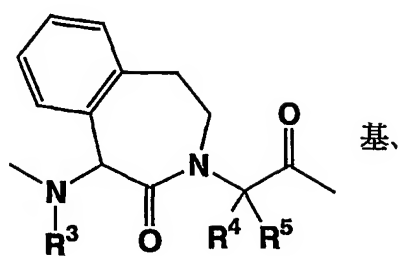
特に好ましい基は〔I〕 水素原子またはC 1～4アルキル基、または

〔II〕 AA^1 が単結合であるとき、Rと一緒に表わすテトラメチレン、ペンタメチレン、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、
10 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-$ もしくは
 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ である。

一般式（I）中、 AA^1 と AA^2 と一緒に表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは、



15 であり、特に好ましくは、



である。

5 R^7 が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくは水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、または NH_2 基、C 1～4アルコキシ基、SH基、S CH_3 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、 COOH 基、 CONH_2 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基である。

10 特に好ましい R^7 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはC 1～4アルコキシ基もしくはフェニル基で置換されているC 1～8アルキル基である。そのとき、 R^8 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいのは、水素原子である。

あるいは、 R^7 と R^8 が一緒になって表わすC 3～6アルキレン基も好まし

い。

R^9 が表わす基はすべて好ましいが、特に好ましいのは水素原子またはC 1～4アルキル基である。

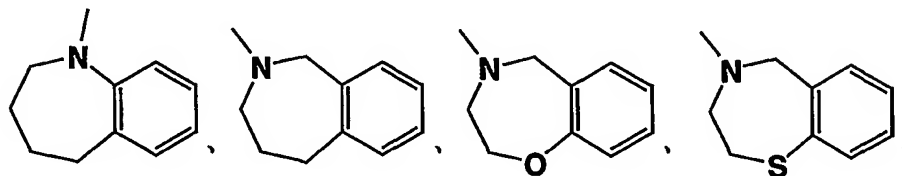
あるいは、 R^9 と R^7 が一緒になって表わすC 2～4アルキレン基も好まし

5 い。

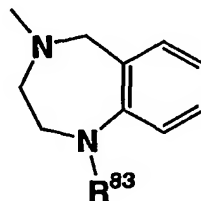
R^{10} が表わす基はすべて好ましいが、より好ましくはC 1～6アルキル基、C 2～6アルケニル基、Cyc A基またはCOR⁷¹基、NR⁷²R⁷³基、水酸基、OR⁷⁴基もしくはCyc A基によって置換されたC 1～6アルキル基またはC 2～6アルケニル基であり、特に好ましくはC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニル基またはフェニル基、NR⁷²R⁷³基、C 3～C 6シクロアルキル基、ピペリジンもしくはピロリジンによって置換されたC 1～4アルキル基またはC 2～4アルケニル基である。

Z

としては、好ましくは、

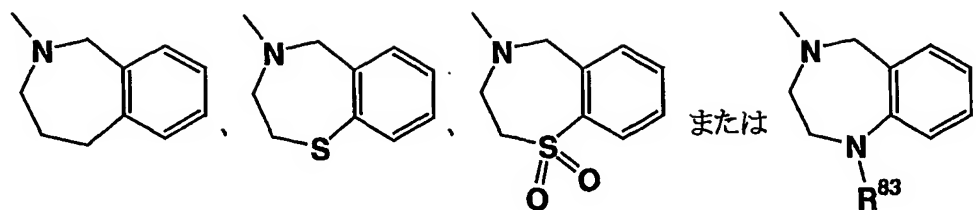


または

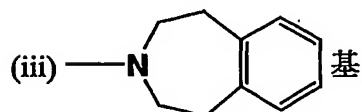
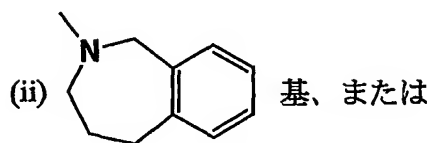
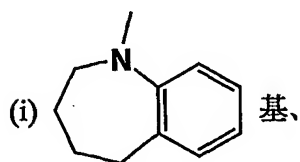
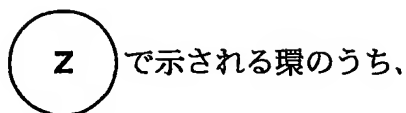


15

であり、より好ましくは、



である。



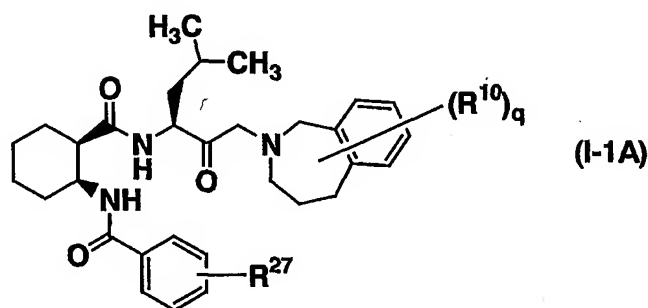
- 5
- 10
- で示される環が縮合する C 5 ~ 8 炭素環または 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 8 員複素環はいずれも好ましいが、より好ましくは、C 5 ~ 6 炭素環または 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 6 員複素環であり、具体的には、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピリジン、ピペリジン、ピロール、ピロリジン、フラン、ジオキサン、ジオキソール、ピラン、チオフェン、チアン、チエピン、オキサチオラン、オキサゾ

リジン、ピラゾール、オキサゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである。

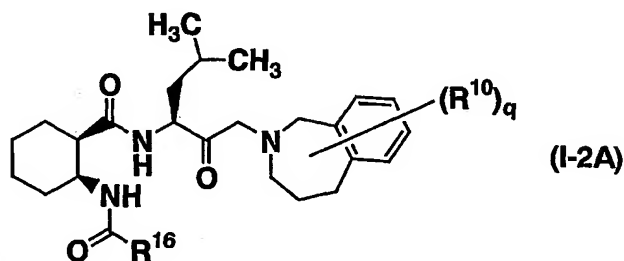
R^{83} として好ましくは、水素原子、C1～4アルキル基、またはCyc、シアノ基、 $-OR^{69}$ 基または $-COR^{68}$ 基によって置換されたC1～4アルキル基であり、さらに好ましくは、C1～4アルキル基またはCyc基によって置換されたC1～4アルキル基である。

R^{10} として好ましくは $-OR^{74}$ 基であり、さらに好ましくはヒドロキシ基、C1～4アルコキシ基、またはフェニル基によって置換されたC1～4アルコキシ基である。

10 一般式 (I) 中、好ましい化合物としては、
一般式 (I-1A)

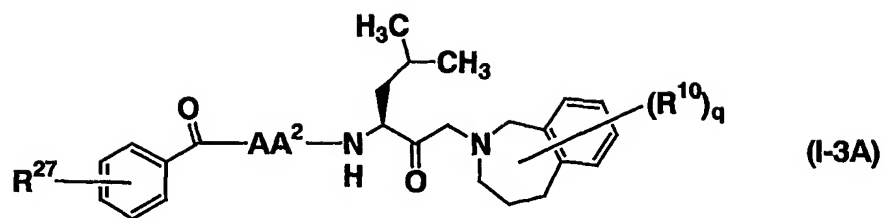


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-2A)

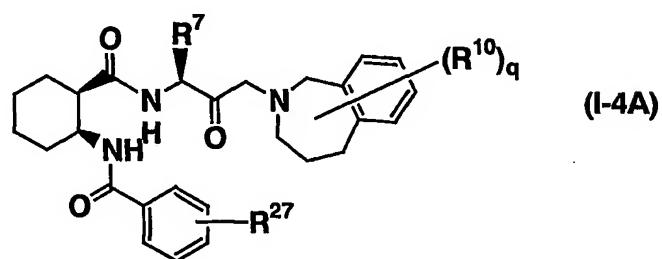


15

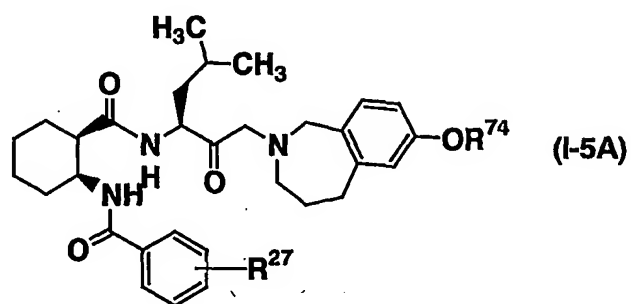
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-3A)



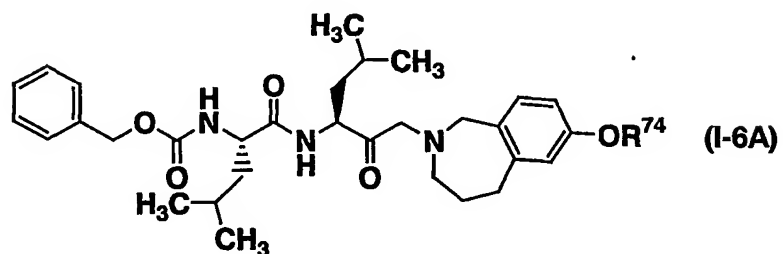
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-4A)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-5A)

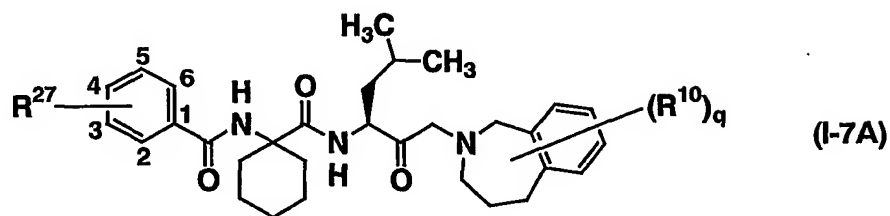


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-6A)



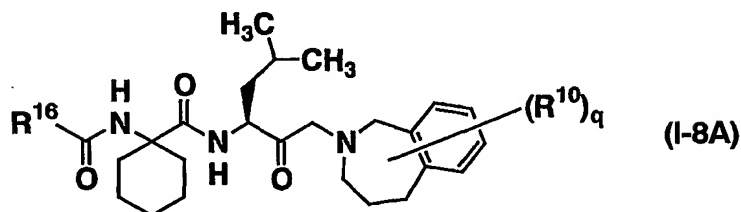
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-7A)



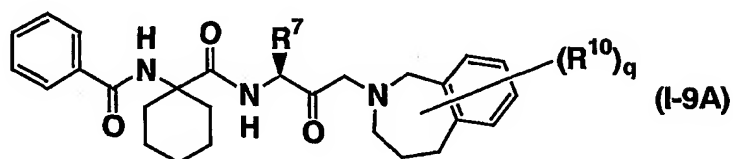
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

5 一般式 (I-8A)



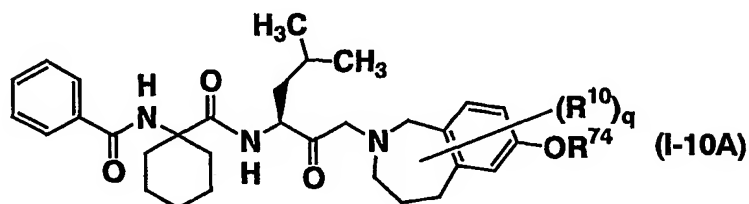
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-9A)

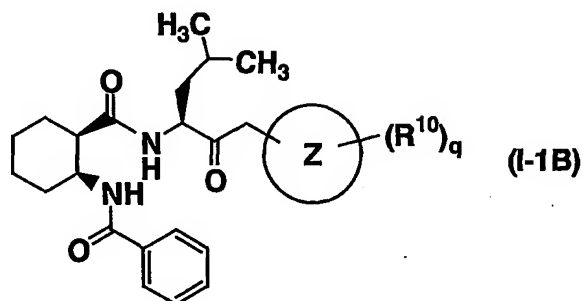


10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

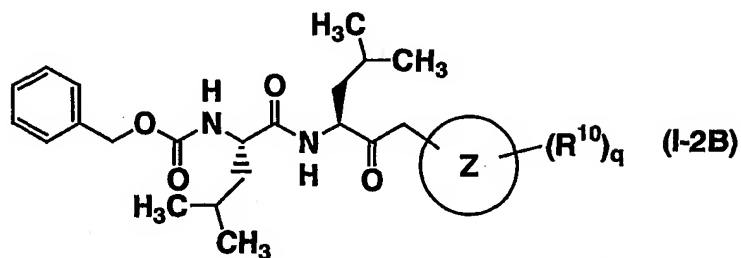
一般式 (I-10A)



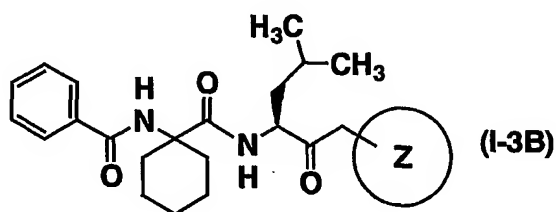
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-1B)



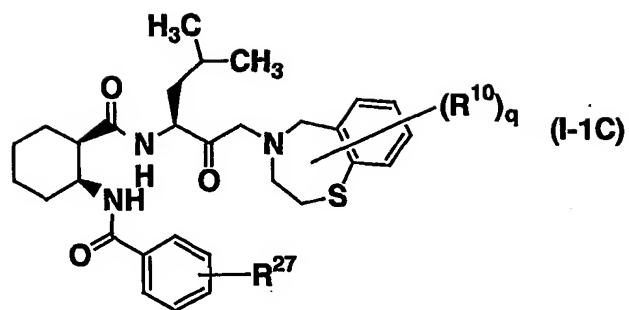
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
5 一般式 (I-2B)



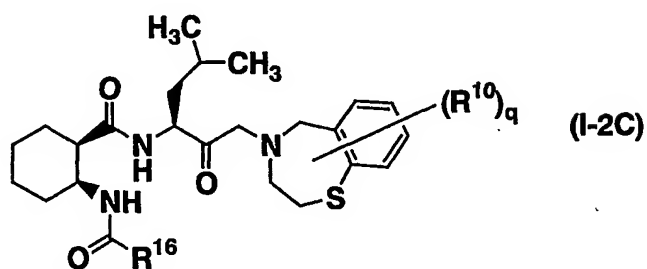
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-3B)



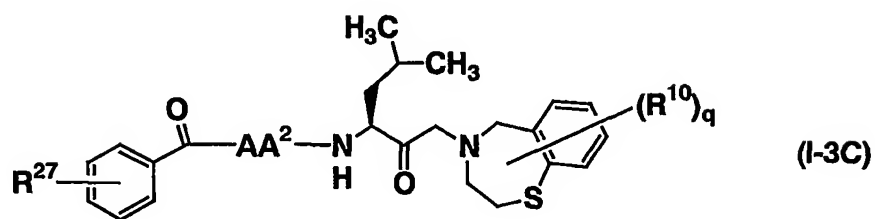
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-1C)



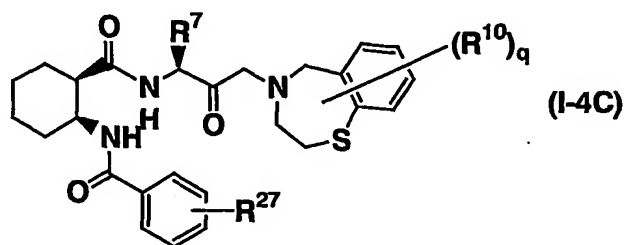
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-2C)



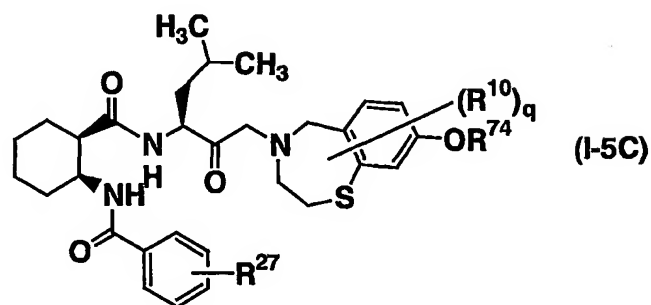
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-3C)



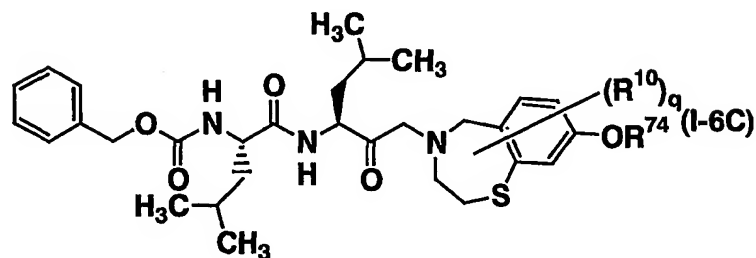
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-4C)



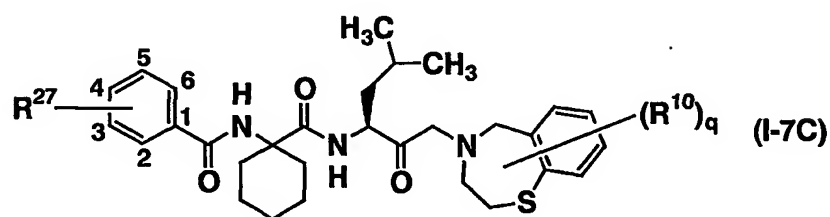
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-5C)



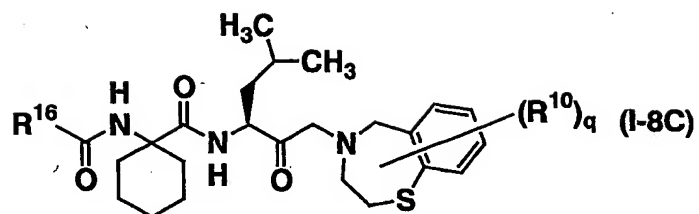
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
5 一般式 (I-6C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-7C)

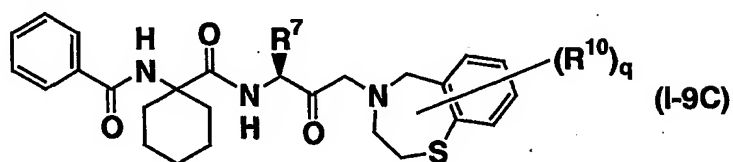


10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-8C)



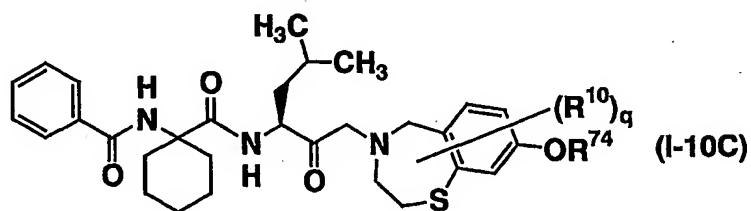
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-9C)



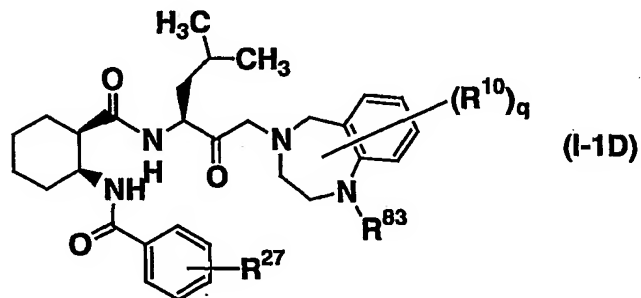
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-10C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

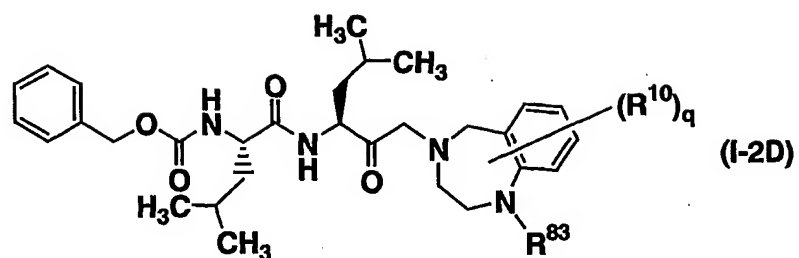
一般式 (I-1D)



10

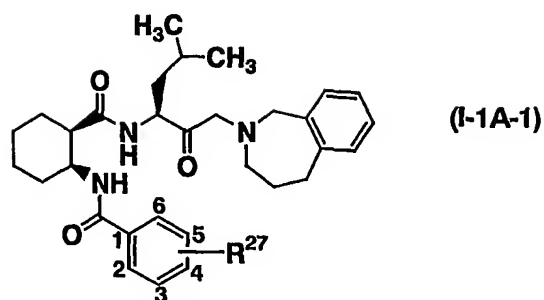
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

(1-2D)



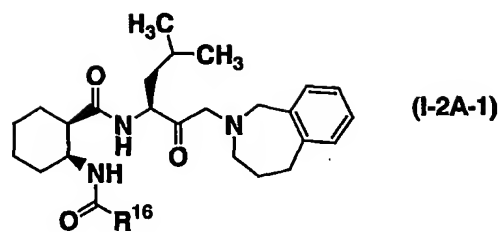
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

より好ましくは、以下の表1～表30に記載した化合物および実施例に記載した化合物またはそれらの化合物の非毒性塩が挙げられる。なお、以下の
5 表中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

表 1

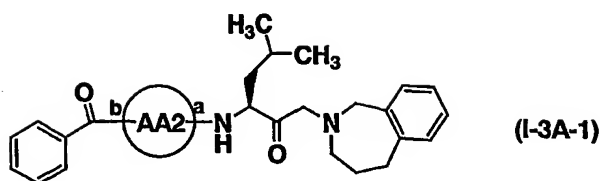
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	3-F	16	2-OCF ₃
2	2-CN	17	3-OCF ₃
3	3-CN	18	4-CONH ₂
4	3-NO ₂	19	3-CONH ₂
5	4-NO ₂	20	4-COOH
6	3-CH ₃	21	4-OCH ₂ COOH
7	2-CH ₂ -Cl	22	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃
8	4-CH ₂ -Cl	23	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	4-CH ₂ CH ₃	24	3-COOH
10	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	25	3-OCH ₂ COOH
11	4-N(CH ₃) ₂	26	3-O(CH ₂) ₅ CH ₃
12	4-OCH ₂ CH ₃	27	3-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	2,3-di-CH ₃	28	2-OCH ₂ COOH
14	3,5-di-F	29	2-O(CH ₂) ₅ CH ₃
15	3,4-di-F	30	2-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

表 2



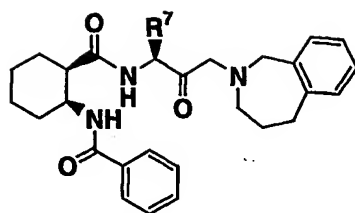
No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9			
10			
11			

表 3



No.		No.	
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

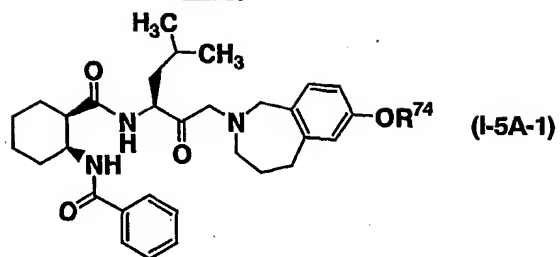
表 4



(I-4A-1)

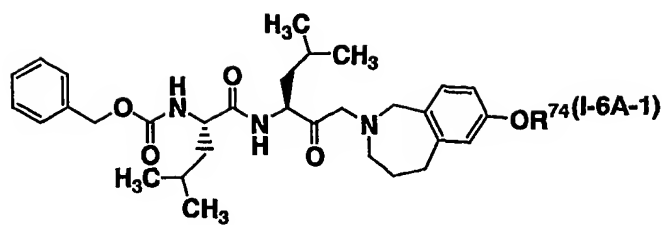
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 5



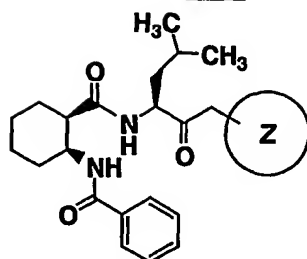
No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 6



No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

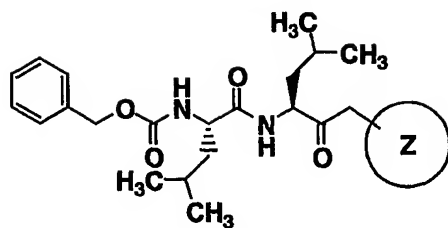
表 7



(I-1B-1)

No.		No.	
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

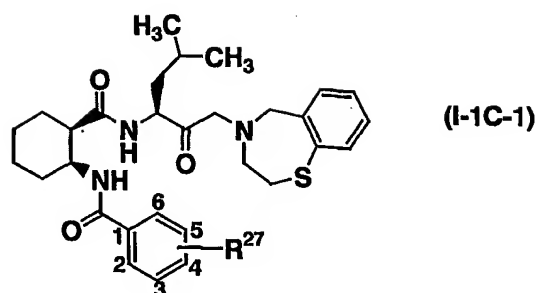
表 8



(I-2B-1)

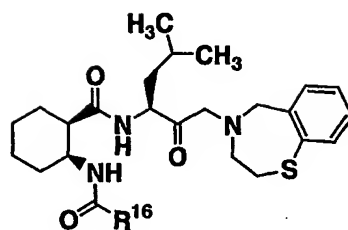
No.		No.	
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

表 9



No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	3-F	16	2-OCF ₃
2	2-CN	17	3-OCF ₃
3	3-CN	18	4-CONH ₂
4	3-NO ₂	19	3-CONH ₂
5	4-NO ₂	20	4-COOH
6	3-CH ₃	21	4-OCH ₂ COOH
7	2-CH ₂ -Cl	22	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃
8	4-CH ₂ -Cl	23	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	4-CH ₂ CH ₃	24	3-COOH
10	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	25	3-OCH ₂ COOH
11	4-N(CH ₃) ₂	26	3-O(CH ₂) ₅ CH ₃
12	4-OCH ₂ CH ₃	27	3-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	2,3-di-CH ₃	28	2-OCH ₂ COOH
14	3,5-di-F	29	2-O(CH ₂) ₅ CH ₃
15	3,4-di-F	30	2-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

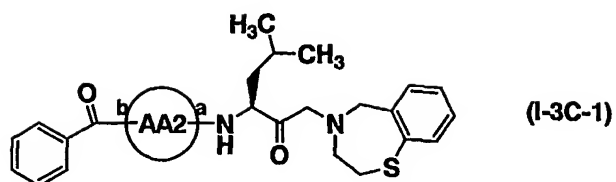
表 10



(I-2C-1)

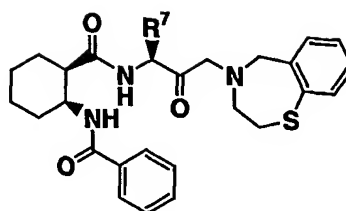
No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9			
10			
11			

表 1 1



No.		No.	
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

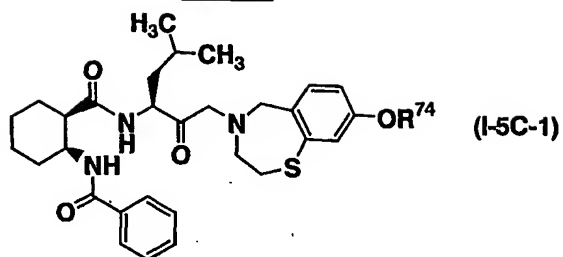
表 1 2



(I-4C-1)

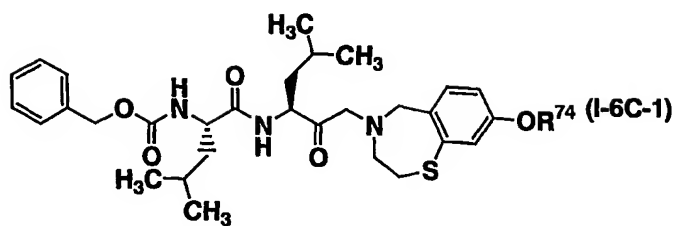
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 1 3



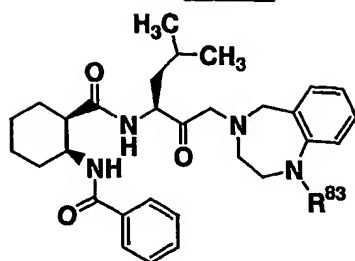
No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 1 4



No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

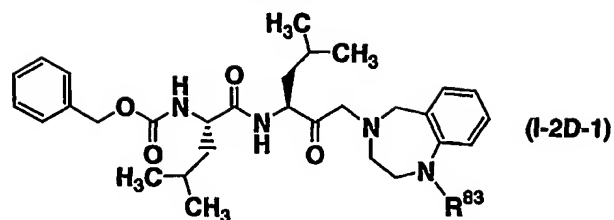
表 15



(I-1D-1)

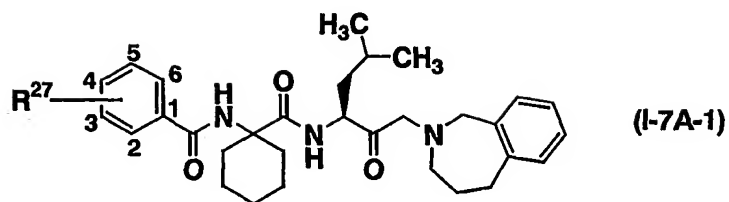
No.	R ⁸³	No.	R ⁸³
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 1 6



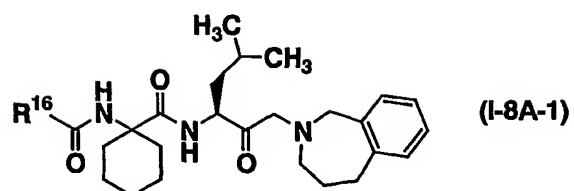
No.	R ⁸³	No.	R ⁸³
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 1 7



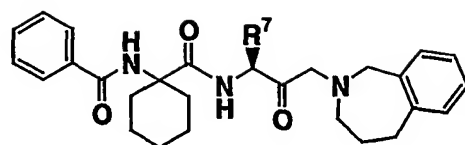
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	3-F	16	2-OCF ₃
2	2-CN	17	3-OCF ₃
3	3-CN	18	4-CONH ₂
4	3-NO ₂	19	3-CONH ₂
5	4-NO ₂	20	4-COOH
6	3-CH ₃	21	4-OCH ₂ COOH
7	2-CH ₂ -Cl	22	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃
8	4-CH ₂ -Cl	23	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	4-CH ₂ CH ₃	24	3-COOH
10	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	25	3-OCH ₂ COOH
11	4-N(CH ₃) ₂	26	3-O(CH ₂) ₅ CH ₃
12	4-OCH ₂ CH ₃	27	3-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	2,3-di-CH ₃	28	2-OCH ₂ COOH
14	3,5-di-F	29	2-O(CH ₂) ₅ CH ₃
15	3,4-di-F	30	2-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

表 18



No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9			
10			
11			

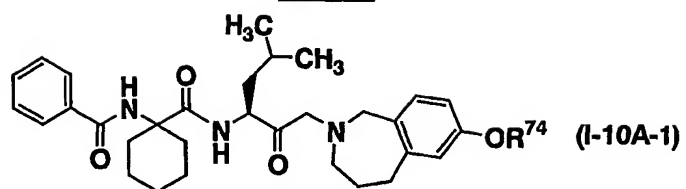
表 19



(I-9A-1)

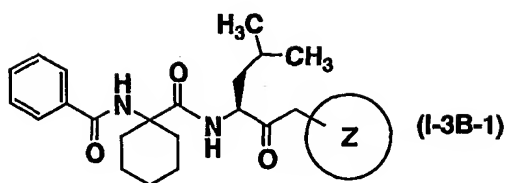
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 2 0



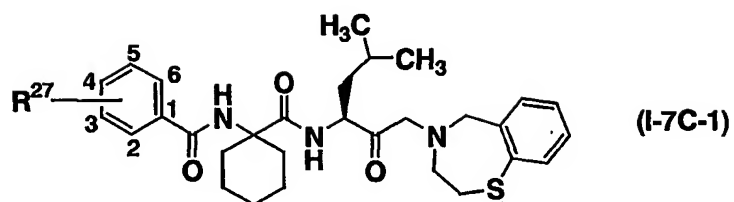
No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 2 1



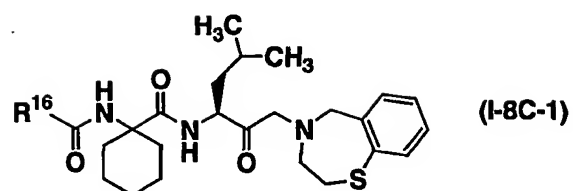
No.		No.	
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

表 2 2



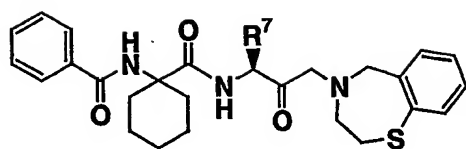
No.	R ²⁷	No.	R ²⁷
1	3-F	16	2-OCF ₃
2	2-CN	17	3-OCF ₃
3	3-CN	18	4-CONH ₂
4	3-NO ₂	19	3-CONH ₂
5	4-NO ₂	20	4-COOH
6	3-CH ₃	21	4-OCH ₂ COOH
7	2-CH ₂ -Cl	22	4-O(CH ₂) ₅ CH ₃
8	4-CH ₂ -Cl	23	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
9	4-CH ₂ CH ₃	24	3-COOH
10	4-(CH ₂) ₃ CH ₃	25	3-OCH ₂ COOH
11	4-N(CH ₃) ₂	26	3-O(CH ₂) ₅ CH ₃
12	4-OCH ₂ CH ₃	27	3-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
13	2,3-di-CH ₃	28	2-OCH ₂ COOH
14	3,5-di-F	29	2-O(CH ₂) ₅ CH ₃
15	3,4-di-F	30	2-CH ₂ CH(CH ₃) ₂

表 2 3



No.	R ¹⁶	No.	R ¹⁶
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9			
10			
11			

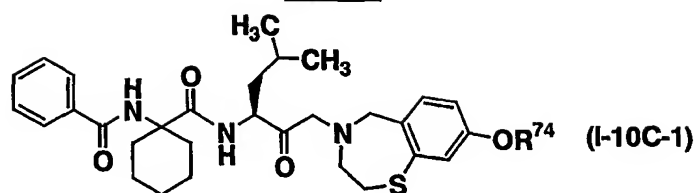
表 2 4



(I-9C-1)

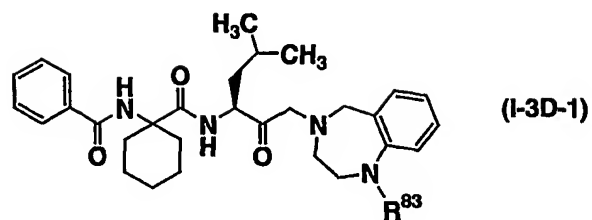
No.	R ⁷	No.	R ⁷
1		12	
2		13	
3		14	
4		15	
5		16	
6		17	
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

表 2 5



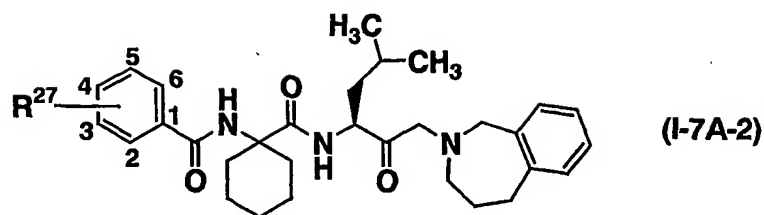
No.	R ⁷⁴	No.	R ⁷⁴
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 2 6



No.	R ⁸³	No.	R ⁸³
1		13	
2		14	
3		15	
4		16	
5		17	
6		18	
7		19	
8		20	
9		21	
10		22	
11		23	
12			

表 2 7





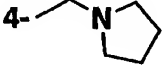
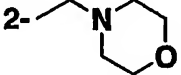
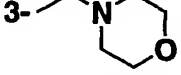
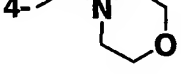
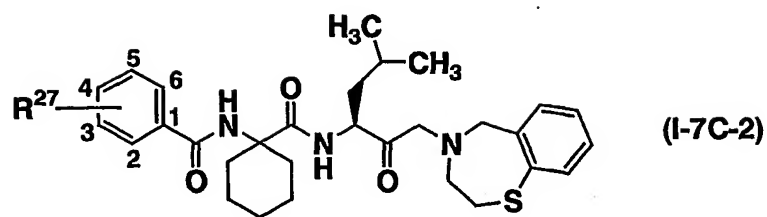
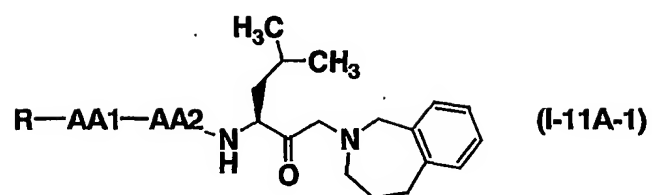
No.	R ²⁷
1	2-CH ₂ N(CH ₃) ₂
2	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂
3	4-CH ₂ N(CH ₃) ₂
4	
5	
6	
7	
8	
9	

表 2 8



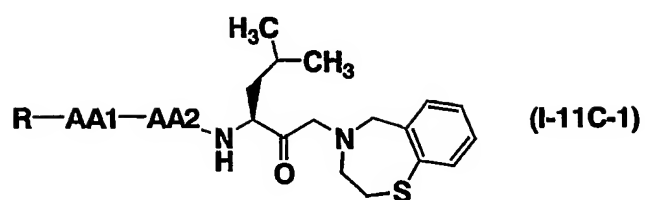
No.	R ²⁷
1	2-CH ₂ N(CH ₃) ₂
2	3-CH ₂ N(CH ₃) ₂
3	4-CH ₂ N(CH ₃) ₂
4	
5	
6	
7	
8	
9	

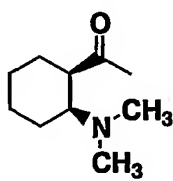
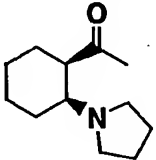
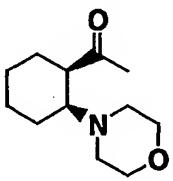
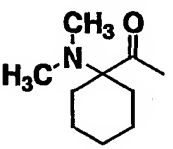
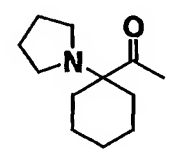
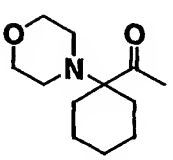
表 2 9



No.	R-AA1-AA2
1	
2	
3	
4	
5	
6	

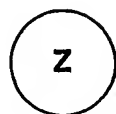
表 3 0



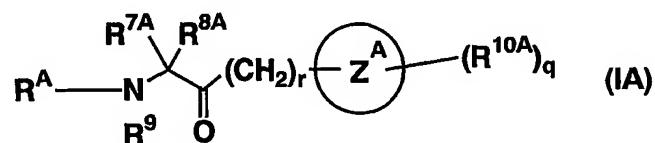
No.	R-AA1-AA2
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[本発明化合物の製造方法]

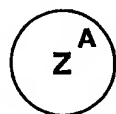
[1]一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 、 AA^2 が同時に単結合を表わし、かつ R 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、



- 5 のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、リン酸基を含有しない基を表わし、かつ R が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (IA)

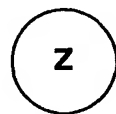


(式中、 R^A 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{10A} および



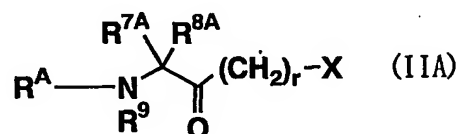
10

はそれぞれ R 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および

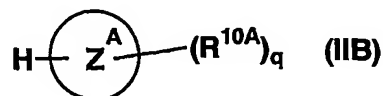


と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、リン酸基を含有せず、かつ

- 15 R^A は水素を表わさないものとする。) で示される化合物は、一般式 (IIA)

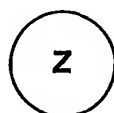


(式中、Xはハロゲン原子またはメシル基、トシル基などの脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (IIB)

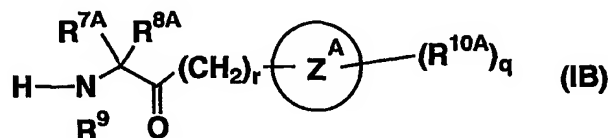


- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とを反
- 5 応させることによって製造することができる。一般式 (IIA) で示される化合物と一般式 (IIB) で示される化合物の反応は、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等) 中、3級アミン (トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン等)、塩基 (水素化ナトリウム等)、アルカリ (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等) またはフッ化物塩 (フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等) の存在下または非存在下、20~40℃の温度で反応させることによって行なわれる。
- 10

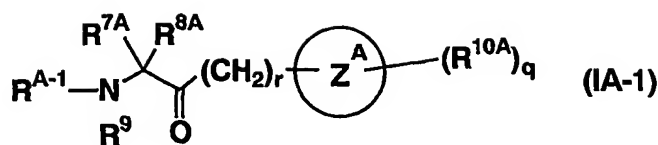
[2]一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合を表わし、Rが水素原子を表わし、かつ R^7 、 R^8 、 R^{10} 、



- 15 のいずれもカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、リン酸基を含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式 (IB)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (IA) で示される化合物のうち R^{A} がアミノ基の保護基を表わす化合物、
- 20 すなわち一般式 (IA-1)



(式中、 R^{A-1} はアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミノ基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

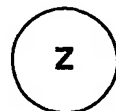
- 5 アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられるが、これ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。
- 10 アミノ基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、
 - 1) アルカリ条件下における脱保護反応、
 - 2) 酸性条件下における脱保護反応、
 - 3) 加水素分解による脱保護反応等が挙げられる。
 これらの方法を具体的に説明すると、
- 15 1) アルカリ条件下における脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)、有機アミン(トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピペリジン等)または四級アンモニウム塩(テトラブチルアンモニウムフルオライド等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、
 - 20 0～40℃で行なわれる。
 - 2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくは
 - 25

はこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、0～100℃で行なわれる。

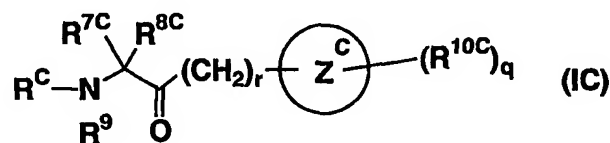
- 3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、
- 5 ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃で行なわ
- 10 れる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

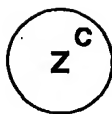
[3]一般式（I）で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合を表わし、かつ R 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、



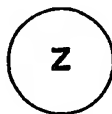
基のうち少なくとも一つの基がカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、リン酸基を含有する基を表わすか、または R が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式（IC）



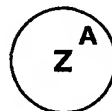
- 20 （式中、 R^C 、 R^7 、 R^8 、 R^{10C} および



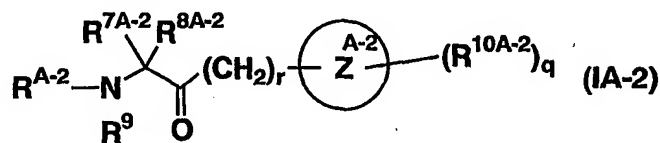
はそれぞれR、R⁷、R⁸、R¹⁰および



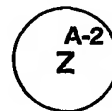
- と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸
 5 基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基、リン酸基を含有する
 か、またはRが水素原子を表わすものとする。)で示される化合物は、前記
 した方法に従って製造された一般式 (IA) で示される化合物中、R^A、R^{7A}、
 R^{8A}、R^{10A}および



- 10 のうち少なくとも一つの保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チ
 オール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有する基を表わす
 化合物、すなわち一般式 (IA-2)

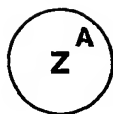


(式中、R^{A-2}、R^{7A-2}、R^{8A-2}、R^{10A-2}および

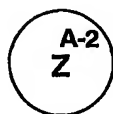


15

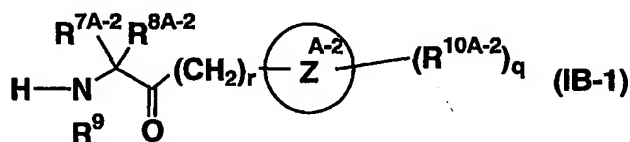
はそれぞれR^A、R^{7A}、R^{8A}、R^{10A}および



と同じ意味を表わす。ただし R^{A-2} 、 R^{7A-2} 、 R^{8A-2} 、 R^{10A-2} および



基のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ
5 基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有する基を
表わすか、 R^{A-2} がアミノ基の保護基を表わす。その他の記号は前記と同じ意
味を表わす。)で示される化合物または前記した方法に従って製造した一般式
(IB)で示される化合物のうち少なくとも一つの保護されたカルボキシル基、
水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基
10 を含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (IB-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をカルボキシシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基の保護基の脱保護反応に付することによって製造することができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピ
ラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、
20 アセチル基、ベンジル基が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、前記したものが挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。

- 5 グアニジノ基およびアミジノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。

リン酸基の保護基としては、例えばC 1～2アルキル基、フェニル基、ベンジル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、シアノエチル基が挙げられる。

- 10 カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基またはアミジノ基の保護基としては、前記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

- カルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基またはアミジノ基の保護基の各脱保護反応はよく知られており、例えば、
- 15 1) アルカリ加水分解、

- 2) 酸性条件下における脱保護反応、
- 3) 加水素分解による脱保護反応、
- 4) シリル含有基の脱保護反応等が挙げられる。

- 20 1)、2) および3) の方法は、前記した方法に従って行なわれる。
- 4) シリル含有基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃で行なわれる。

リン酸の保護基の脱保護反応は公知の方法であり、例えば、

- 25 (a) C 1～2アルキル基の脱離は、有機溶媒（クロロホルム等）中、ハロゲン化トリメチルシリル（例えば、塩化トリメチルシリル、臭化トリメチル

シリル、ヨウ化トリメチルシリル等)を試薬として用いて、アルカリ金属ヨウ化物(例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)の存在下または非存在下、0~40℃の温度で行なわれる。

(b) フェニル基の脱離は、水素雰囲気下、有機溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等)中、または溶媒を用いないで、触媒(酸化白金等)および有機酸(酢酸等)または無機酸(塩酸等)の存在下または非存在下で、0~50℃の温度で24時間~3日間反応させることにより行なわれる。

(c) ベンジル基の脱離は、水素雰囲気下、有機溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ピリジン、酢酸等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等)の存在下、0~50℃の温度で行なわれる。

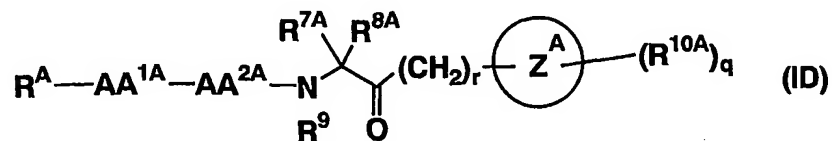
(d) 2, 2, 2-トリクロロエチル基の脱離は、有機溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等)中、または溶媒を用いないで、亜鉛等の微粉末および有機酸(酢酸等)または無機酸(塩酸等)を用いて、0~50℃の温度で行なわれる。

(e) シアノエチル基の脱離は、溶媒(水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ピリジン等)中、または溶媒を用いないで、塩基(トリメチルアミン、ジメチルアミン、t-ブチルアミン等)の存在下、0~100℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

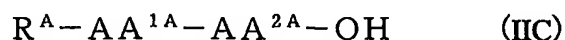
[4] 一般式(I)で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合を表わすことがなく、かつ R 、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および

がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基、リン酸基を含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式 (ID)



- (式中、 AA^{1A} および AA^{2A} はそれぞれ AA^1 および AA^2 と同じ意味を表わす。ただし、いずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基、リン酸基を含有せず、 AA^{1A} と AA^{2A} が同時に単結合を表わすことはない。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下の(A)または(B)に示される方法に従って製造することができる。

- 10 (A) 一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (IIC)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と前記した一般式 (IB) で示される化合物をアミド化反応に付すことによって製造することができる。

- 15 アミド化反応は公知であり、例えば、

- 1) 酸ハライドを用いる方法、
- 2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 3) 縮合剤 (EDC、DCC等) を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- 20 1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)

の存在下、アミンと不活性有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

また、有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン等）中、アルカリ水溶液（炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、
5 酸ハライドと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロラ
10 イド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行
15 なわれる。

3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テ
トラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また
20 は非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等）を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行
25 なわれる。

これら1)、2) および3) の反応は、いずれも不活性ガス（アルゴン、窒

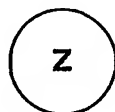
素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

(B) 一般式 (ID) で示される化合物は、一般式 (IID)

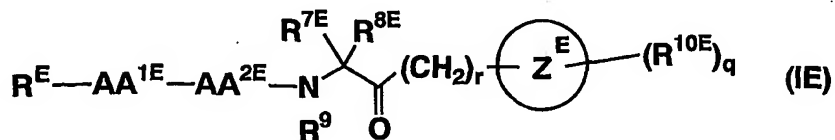


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と前記
 5 した一般式 (IIB) で示される化合物とを反応させることによって製造すること
 ができる。一般式 (IID) で示される化合物と一般式 (IIB) で示される化合
 物の反応は、前記した一般式 (IIA) で示される化合物と一般式 (IIB) で示さ
 れる化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

[5] 一般式 (I) で示される化合物のうち、 AA^1 と AA^2 が同時に単結合
 10 を表わすことがなく、かつ R 、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および

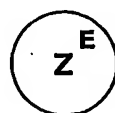


のうち少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール
 基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有する基を表わす化合物、
 すなわち一般式 (IE)

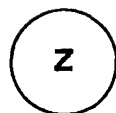


15

(式中、 R^{E} 、 AA^{1E} 、 AA^{2E} 、 R^{7E} 、 R^{8E} 、 R^{10E} および



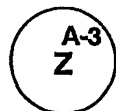
はそれぞれ R 、 AA^1 、 AA^2 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、



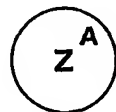
と同じ意味を表わす。ただし、少なくとも一つの基がカルボキシル基、水酸
 基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含
 5 有する基を表わすか、または R^E が水素原子を表わす。その他の記号は前記と
 同じ意味を表わす。)で示される化合物は一般式 (ID) で示される化合物中、
 少なくとも一つの保護されたカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール
 基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有する化合物、すなわち
 一般式 (ID-1)



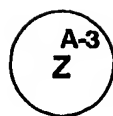
(式中、 R^{A-3} 、 AA^{1A-3} 、 AA^{2A-3} 、 R^{7A-3} 、 R^{8A-3} 、 R^{10A-3} および



はそれぞれ R^A 、 AA^{1A} 、 AA^{2A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{10A} および



15 同じ意味を表わす。ただし、 R^{A-3} 、 AA^{1A-3} 、 AA^{2A-3} 、 R^{7A-3} 、 R^{8A-3} 、 R^{10A-3} 、



- のうち少なくとも一つの基が保護されたカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基またはリン酸基を含有するか、またはは R^{A-3} がアミノ基の保護基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基またはリン酸基の保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

- カルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミノ基またはリン酸基の保護基の脱保護反応は、前記した方法に従って行なわれる。

また、前記した一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (IB) で示される化合物を (A) アミド化、(B) スルホンアミド化、(C) ウレア化、(D) ウレタン化または (E) N-アルキル化反応に付すことによって製造することができる。

- (A) アミド化反応は、一般式 (IB) で示される化合物を一般式 (IIE-A)



- (式中、 R^{16A} は R^{16} と同じ意味を表わすが、 R^{16A} はカルボキシ基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基またはアミノ基を含有しない基を表わすものとする。) で示される化合物との反応に付すことによって行なうことができる。アミド化反応は、前記した方法によって行なうことができる。

(B) スルホンアミド化反応は、一般式 (IB) で示される化合物を一般式 (IIE-B)

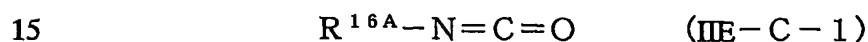


(式中、 X^{B} はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物との反応に付することによって行なうことができる。

スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と -20°C ~還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、アミンと不活性有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることによって行なわれる。

(C)ウレア化反応は、以下の(1)または(2)に示す方法に従って製造することができる。

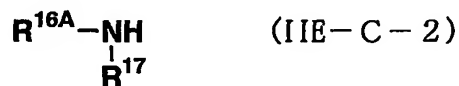
(1)一般式(II-B)で示される化合物を一般式(III-C-1)



で示される化合物と反応させる方法

この反応は、例えば有機溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等)中、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で反応させることによって行なわれる。

(2)一般式(II-B)で示される化合物と一般式(III-C-2)



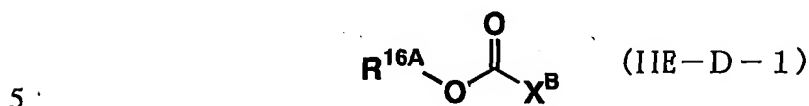
で示される化合物をホスゲンまたは1,1-カルボニルジイミダゾールの存在下、反応させる方法

この反応は、有機溶媒(テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等)中、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で反応させることによ

って行なうことができる。

(D) ウレタン化反応は、以下の (1) または (2) に示される方法に従って行なうことができる。

(1) 一般式 (IB) で示される化合物を一般式 (IIE-D-1)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と反応させる方法

この反応は、例えば有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル等) 中、 $-78 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることによって行なわれる。

10 (2) 一般式 (IB) で示される化合物と一般式 (IIE-D-2)



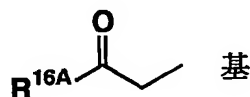
で示される化合物を N, N' -ジスクシニミジルカーボネート (DSC) の存在下、反応させる方法

15 この反応は、例えば有機溶媒 (テトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等) 中、 $-78 \sim 120^\circ\text{C}$ で反応させることによって行なわれる。

(E) N-アルキル化反応は、一般式 (IB) で示される化合物を一般式 (IIE-E)



20 (式中、 R^{X} は C1~8 アルキル基、Cyc 基、Cyc 基またはニトロ基によって置換された C1~8 アルキル基、または



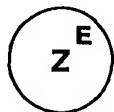
を表わす。) で示される化合物との反応に付することによって行なうことができ

る。

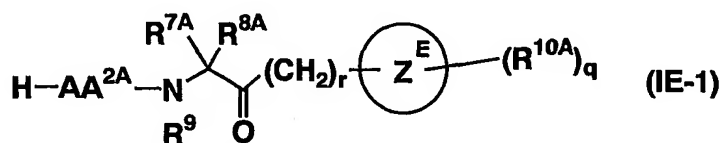
N-アルキル化は公知であり、例えば不活性有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、塩基（トリエチルアミン、ピリジン等）の存在下または非存在下、0～100℃で反応させることによって行われる。

また、一般式（ID）で示される化合物は、以下の1）～2）の方法によっても製造することができる。

1）一般式（ID）で示される化合物は、一般式（IE）の化合物中、 R^E が水素原子を表わし、かつ AA^{1A} が単結合を表わし、かつ AA^{2E} 、 R^{7E} 、 R^{8E} 、

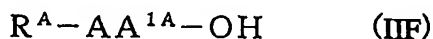


R^{10E} のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式（IE-1）



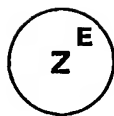
15

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式（IIF）

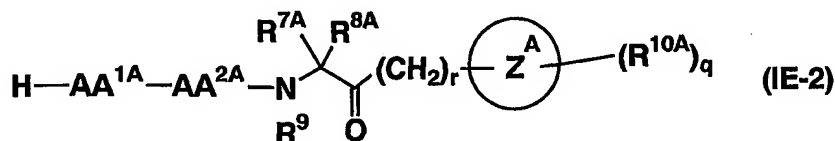


（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をアミド化反応に付すことによっても製造することができる。

2）一般式（ID）で示される化合物は、一般式（IE）で示される化合物のうち R^E が水素原子を表わし、かつ AA^{1E} 、 AA^{2E} 、 R^{7E} 、 R^{8E} 、



R^{10E} のいずれの基もカルボキシル基、水酸基、アミノ基、チオール基、グアニジノ基、アミジノ基またはリン酸基を含有しない基を表わす化合物、すなわち一般式 (IE-2)



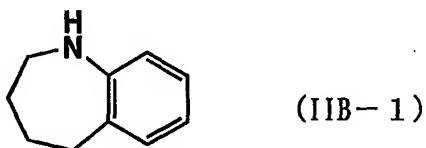
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (IIE-A)、(IIE-B)、(IIE-C-1)、(IIE-C-2)、(IIE-D-1)、(IIE-D-2) または (IIE-E) で示される化合物との反応によっても製造することができる。

- 10 すなわち、一般式 (ID) で示される化合物は、
 - 2-A) 一般式 (IE-2) で示される化合物と一般式 (IIE-A) で示される化合物をアミド化反応に付すか、
 - 2-B) 一般式 (IE-2) で示される化合物と一般式 (IIE-B) で示される化合物をスルホンアミド化反応に付すか、
 - 15 2-C) 一般式 (IE-2) で示される化合物と一般式 (IIE-C-1) または (IIE-C-2) で示される化合物をウレア化反応に付すか、
 - 2-D) 一般式 (IE-2) で示される化合物と一般式 (IIE-D-1) または (IIE-D-2) で示される化合物をウレタン化反応に付すか、
 - 2-E) 一般式 (IE-2) で示される化合物と一般式 (IIE-E) で示される化合物をN-アルキル化反応に付すことによっても製造することができる。
- 20 アミド化、スルホンアミド化、ウレア化、ウレタン化およびN-アルキル化反応はそれぞれ、前記した方法に従って行なうことができる。

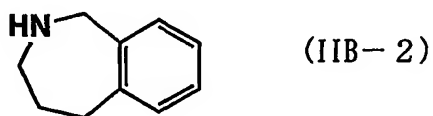
一般式 (IIA)、(IIB)、(IIC)、(IID)、(IIE-A)、(IIE-B)、(IIE-C)、(IIE-D)、(IIE-E) および (IIF) で示される化合物はそれら自体公知であるか、もしくは公知の方法に従って製造することができる。

例えば、一般式 (IIB) で示される化合物のうち、式 (IIB-1)

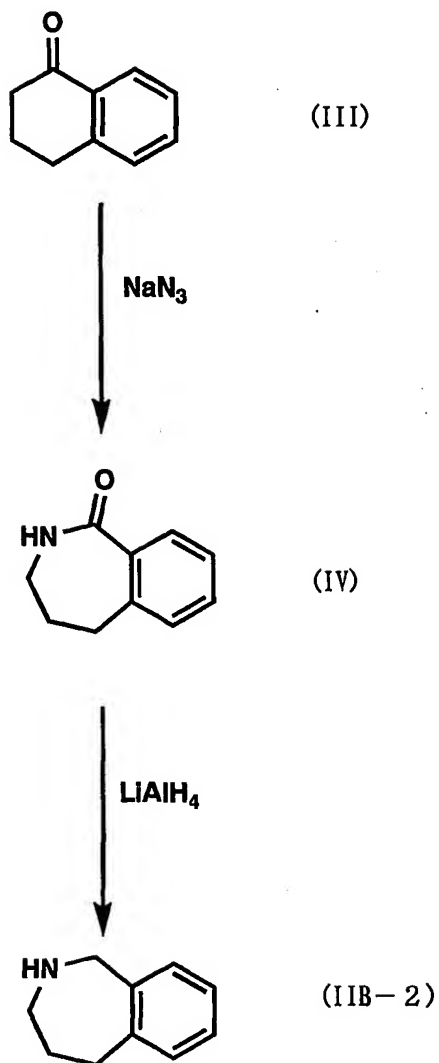


5

で示される化合物は、CAS No. 4424-20-8 として知られている。また、式 (III-2)



で示される化合物は、以下に示す反応工程式（１）に従って製造することができる。

反応工程式 (1)

また、一般式 (IIA)、(IID) で示される化合物は、公知の方法、例えば、J. Med. Chem., 37, 563 (1994)、欧州特許出願公開 0623592 号等に記載の方法によって製造することができる。

- 5 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速クロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後

に行なってもよい。本反応におけるその他の出発物質及び各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

[本発明化合物の薬理活性]

- 5 一般式 (I) で示される本発明化合物は、システインプロテアーゼ阻害作用を示すため、炎症性疾患（歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、肺炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等）、アポトーシスによる疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群（AIDS）、AIDS 関連疾患（ARC）、成人T細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、呼吸器障害、関節症、HIVまたはHTLV-1 関連疾患（ブドウ膜炎等）、ウイルス関連疾患（C型肝炎等）、ガン、膠原病（全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等）、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患（インスリン依存型（I型）糖尿病等）、血小板減少を伴う各種疾患
- 10 患（骨髄異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症（DIC）等）、A型、B型、C型、F型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、各種腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等）、免疫応答の異常による疾患（移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー一等）、乾癬、慢性関節リウマチ等）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I
- 15 20 25 型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等）、生体構成蛋白質の分解による疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸によ

- る肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変等）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫等）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術（P T C A）後再狭窄等）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（A I D S）およびA I D S 関連疾患（A R C）、寄生虫性疾患（マラリア症等）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等）、肺傷害（肺線維症等）、骨吸収性疾患（骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症等）などの疾患の予防および／または治療剤として有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することは以下の実験で確認された。

15 (i)カテプシンK阻害活性の測定

- カテプシンK酵素反応緩衝液（2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸（50 mmol/L）、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）（2 mmol/L）、ジチオスレイトール（DTT）（4 mmol/L）を混合し、pH5.5に調整）65 μ L、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液5 μ L、各種濃度合成基質（ $\text{t-ブチルオキシカルボニル-L-アラニル-グリシル-L-プロリル-L-アルギニン-4-メチル-クロマリル-7-アミド}$ ）溶液20 μ LとカテプシンK酵素液10 μ Lを混合し、37℃下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を励起波長（Ex）355 nm、蛍光波長（Em）460 nmで測定した。基質および本発明化合物について、複数の適当な濃度の組合せで酵素反応を行ない、Dixonプロットを作製し、
- 25 グラフの交点のX座標の絶対値をKiとした。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 3 の化合物、実施例 3 (14) および実施例 31 の化合物の阻害活性の K_i 値は、それぞれ $0.17\text{ }\mu\text{M}$ 、 $0.10\text{ }\mu\text{M}$ および $0.081\text{ }\mu\text{M}$ であった。

5 (ii) カテプシン B 阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-アルギニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはカルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド) 溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 、
10 カテプシン B 酵素反応緩衝液 (酢酸 (400 mmol/L)、EDTA (4 mmol/L)、DTT (8 mmol/L) を混合し、pH5.5 に調整) $70\text{ }\mu\text{L}$ およびカテプシン B 酵素液 $10\text{ }\mu\text{L}$ を混合し、 37°C 下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $E_x = 355\text{ nm}$ 、 $E_m = 460\text{ nm}$ で測定した。

15 その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 10 の化合物の阻害活性は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ で 95 % であった。

(iii) カテプシン S 阻害活性の測定

各種濃度合成基質 (カルボベンズオキシ-L-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド) 溶液 $10\text{ }\mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 、カテプシン S 酵素反応緩衝液 (リン酸ナトリウム (100 mmol/L)、EDTA (2 mmol/L)、DTT (2 mmol/L) を混合し、pH6.5 に調整) $75\text{ }\mu\text{L}$ およびカテプシン S 酵素液 $10\text{ }\mu\text{L}$ を混合し、 37°C 下で反応させた際に認められる蛍光
25 強度の増加を $E_x = 355\text{ nm}$ 、 $E_m = 460\text{ nm}$ で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で 50 % 以

上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 18 の化合物の阻害活性は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ で 98 % であった。

(iv) カテプシン L 阻害活性の測定

各種濃度合成基質（カルボベンズオキシ-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミドあるいはL-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤溶液 $5\text{ }\mu\text{L}$ 、カテプシン L 酵素反応緩衝液（酢酸（ 400 mmol/L ）、EDTA（ 4 mmol/L ）、DTT（ 8 mmol/L ）を混合し、pH5.5 に調整） $80\text{ }\mu\text{L}$ およびカテプシン L 酵素液 $10\text{ }\mu\text{L}$ を混合し、 37°C 下で反応させた際に認められる蛍光強度の増加を $E_x = 355\text{ nm}$ 、 $E_m = 460\text{ nm}$ で測定した。

その結果、一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ で 50 % 以上の阻害活性を示すことを確認した。例えば、実施例 22 (4) の化合物の阻害活性は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ で 97 % であった。

15 (v) カルパイン阻害活性の測定

カルシウム依存性プロテアーゼ、生物化学実験法 蛋白分解酵素 I, 57 (1993) に示された方法を用いて活性を測定した。

(vi) カスパーゼ-1 阻害活性の測定

20 カスパーゼ-1 酵素反応液（4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸・水酸化ナトリウム緩衝液 pH7.4（ 20 mmol/L ）、塩化カリウム（ 10 mmol/L ）、塩化マグネシウム（ 1.5 mmol/L ）、EDTA（ 0.1 mmol/L ）、10%グリセロール） $50\text{ }\mu\text{L}$ と各種濃度のシステインプロテアーゼ阻害剤溶液 $50\text{ }\mu\text{L}$ 、カスパーゼ-1 酵素液 $50\text{ }\mu\text{L}$ および各種濃度合成基質（アセチル-L-チロシニル-L-バリニル-L-アラニル-L-アスパラギン酸-4-メチルクロマリル-7-アミド）溶液 $100\text{ }\mu\text{L}$ を 37°C 下で反応させた際の反応液中の蛍光強度を $E_x = 35$

5 nm、 $E_m = 460$ nmで測定した。

(vii) マウス頭頂骨器官培養系を用いた骨吸収抑制作用の検討

マウス新生児の頭蓋骨片をシステインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液 (D-Minimal essential medium にペニシリンGカリウム (終濃度 100 U/mL)、硫酸ストレプトマイシン (終濃度 0.1 mg/mL)、ウシ血清アルブミン (終濃度 0.1%)、グルタミン (終濃度 0.3 mg/mL) を混合) で 37°C 下で培養し、培地のカルシウム濃度を測定した。

(viii) ウサギ破骨細胞を用いた骨吸収窩形成試験

ウサギの骨より採取した破骨細胞をウシ皮質骨、象牙あるいは歯クジラの歯のスライス上に播種し、各種濃度システインプロテアーゼ阻害剤を含む培養液 (α -Minimal essential medium に終濃度 5% でウシ胎仔血清を混合) 中で 37°C 下で培養後、破骨細胞によってスライス上に形成される吸収窩を観察した。

(ix) 抗原感作マウス脾細胞を用いた免疫反応抑制効果の検討

卵白アルブミン (OVA) で複数回感作したマウスから脾臓細胞を採取し、これをOVAで刺激した際に惹起される免疫反応に対するシステインプロテアーゼ阻害剤の抑制効果を、培養液の各種サイトカイン濃度あるいは免疫グロブリン濃度を指標に検討した。

(x) ラットPTH高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収抑制効果の検討

ラットに $30 \mu\text{g/mL}$ の副甲状腺ホルモン (PTH) 溶液を静脈内投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、腹腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に検討した。

(xi) TPThx ラットPTHrP誘発高カルシウム血症モデルを用いた骨吸収効果の検討

絶食した甲状腺および副甲状腺を摘出したラットに副甲状腺ホルモン関連

ペプチド (PTHrP) を皮下投与することによって促進される骨吸収に対するシステインプロテアーゼ阻害剤 (強制経口投与、副腔内投与) の効果を血中カルシウム濃度を指標に測定した。

〔毒性〕

- 5 本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

産業上の利用可能性

〔医薬品への適用〕

- 10 一般式 (I) で示される本発明化合物は、システインプロテアーゼ阻害作用を有するため、炎症性疾患 (歯周病、関節炎、炎症性腸疾患、感染症、膵炎、肝炎、糸球体腎炎、心内膜炎、心筋炎等)、アポトーシスによる疾患 (移植片対宿主病、臓器移植による拒絶反応、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、AIDS 関連疾患 (ARC)、成人 T 細胞白血病、毛様細胞白血病、脊髄症、
- 15 呼吸器障害、関節症、HIV または HTLV-1 関連疾患 (ブドウ膜炎等)、ウイルス関連疾患 (C 型肝炎等)、ガン、膠原病 (全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ等)、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症、自己免疫疾患 (インスリン依存型 (I 型) 糖尿病等)、血小板減少を伴う各種
- 20 疾患 (骨髓異形成症候群、周期性血小板減少症、再生不良貧血、突発性血小板減少症、汎発性血管内凝固症 (DIC) 等)、A 型、B 型、C 型、F 型等のウイルス性や薬剤性の肝炎および肝硬変の肝疾患、アルツハイマー病、アルツハイマー性老年痴呆症等の痴呆症、脳血管傷害、神経変性疾患、成人呼吸急迫症候群、感染症、前立腺肥大症、子宮筋腫、気管支喘息、動脈硬化症、
- 25 各腫先天性奇形症、腎炎、老人性白内障、慢性疲労症候群、筋ジストロフィー、末梢神経傷害等)、免疫応答の異常による疾患 (移植片対宿主病、臓器移

植による拒絶反応、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、ハウスダストによる疾患、過敏性肺炎、食物アレルギー等）、乾癬、慢性関節リウマチ等）、自己免疫性疾患（インスリン依存性（I型）糖尿病、全身性エリテマトーデス、橋本病、多発性硬化症等）、生

5 体構成蛋白質の分解による疾患（筋ジストロフィー、白内障、歯周病、胆汁酸による肝細胞傷害（胆汁鬱滞性肝硬変等）、肺胞弾性線維の分解（肺気腫等）、虚血性疾患（脳虚血、虚血再灌流による脳障害、心筋梗塞、虚血性肝臓障害等）、ショック（敗血性ショック、全身性炎症反応症候群、エンドトキシンショック、アシドーシス等）、循環器系異常（動脈硬化症、経皮経血管冠動脈形成術（PTCA）後再狭窄等）、血液凝固系の異常（血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等）、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群（AIDS）およびAIDS関連疾患（ARC）、寄生虫性疾患（マラリア症等）、神経変性性疾患（アルツハイマー型痴呆症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、多発性硬化症、外傷性脳傷害、外傷性脊髄傷害等）、肺傷害（肺線維症等）、骨吸

10 収性疾患（骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、関節炎、変形性関節症、高カルシウム血症、癌腫の骨転移等）、内分泌亢進性疾患（甲状腺機能亢進症等）などの疾患の予防および／または治療剤として有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経

20 口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、

25 静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用
5 液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は
10 そのまま、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、
20 シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

- 25 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつ

またはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助

5 剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

10 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。ス

15 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

20 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

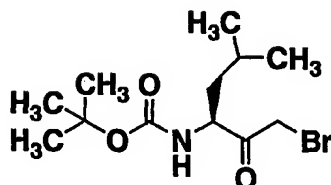
クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されるカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMR の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示

25 している。

参考例 1

(3S) - 1 - ブロモ - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 2 - ヘキサノン



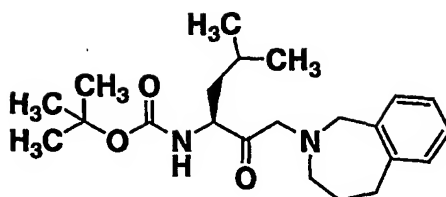
- 5 アルゴン雰囲気下、(2S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (t - ブトキシカルボニル-L - ロイシン) (37.4 g) のテトラヒドロフラン (800 ml) 溶液に -25℃ で N - メチルモルホリン (33 ml) を加え、10 分間攪拌した。混合物にクロロギ酸エチル (15.8 ml) を滴下し、20 分間攪拌し、さらにジアゾメタンのジエチルエーテル
- 10 溶液を加え、2 時間攪拌した。47% 臭化水素酸 - 酢酸 (1 : 1) 混合物を 0℃ で加え、15 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル - ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を冷ヘキサンで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (27.4
- 15 g) を得た。

TLC : R_f 0.56 (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 4.89 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 1.80-1.31 (m, 12H), 0.97 (m, 6H)。

20 実施例 1

(3S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 2 - ヘキサノン



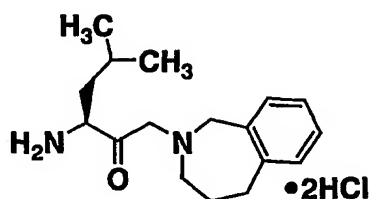
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン (2.2 g) のジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、室温で参考例1で製造した化合物 (4.1 g) を加え、1.5 時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエチルアミン (2.3 ml) を加え、さらに 3.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1～3：1～1：1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (4.7 g) を得た。

TLC : R_f 0.48 (n-ヘキサン：酢酸エチル=6：4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.20-7.00 (m, 4H), 4.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.33 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.50-1.20 (m, 3H), 0.892 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.887 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 2

(3S)-3-アミノ-5-メチル-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-2-ヘキサノン・二塩酸塩



実施例 1 で製造した化合物 (187mg) のメタノール (1ml) 溶液に 0℃で 4N塩酸-酢酸エチル溶液 (4ml) を加え 1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、以下の物性値を有する本発明化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

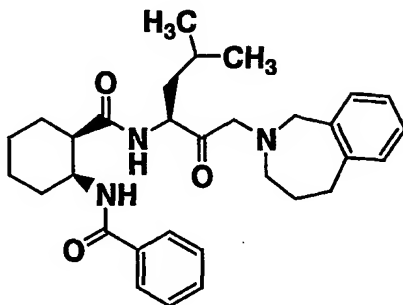
5 TLC : R_f 0.71 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 8 : 2 : 0.4) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.50-7.05 (m, 4H), 5.02-4.90 (m, 3H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.12-0.90 (m, 6H)。

10

実施例 3

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-ベンズアミドシクロヘキシル]カルボキシアミド



15

(-) - 2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸 ((1R,2S)-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸) (148mg) および 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (107mg) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩 (134mg) を加えて 30分間攪拌し、実施例 2 で製造した化合物およびトリエチルアミン (140ml) を加え、さらに 2時間攪拌した。

反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１：０～１００：１）で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物のフリー体（２２５ｍｇ）を得た。さらに公知の方法によって塩酸塩に変換して、以下の物性値を有する塩酸塩を得た。

[フリー体]

TLC : R_f 0.48 (クロロホルム：メタノール＝９：１)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.85-7.70 (m, 2H), 7.60-6.95 (m, 8H), 6.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.98 and 3.94 (each s, totally 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.90-0.65 (m, 6H)。

[塩酸塩]

TLC : R_f 0.64 (クロロホルム：メタノール＝９：１)；

NMR (CDCl₃) : δ 8.19 and 7.60 (each br, total 1H), 7.86-7.66 (m, 2H), 7.53-7.01 (m, 8H), 4.60-4.22 (m, 5H), 3.77-3.45 (m, 3H), 3.04-2.78 (m, 3H), 2.19-1.26 (m, 13H), 0.98-0.62 (m, 6H)。

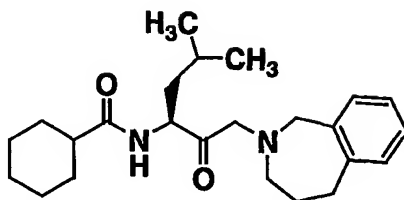
実施例 3 (1) ～実施例 3 (24)

(1R, 2S) - 2 - ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸の代わりに相当するカルボン酸および実施例 2 で製造した化合物または相当するアミンを用いて、実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 3 (1)

N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒ

ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-シクロヘキシルカルボキサミド

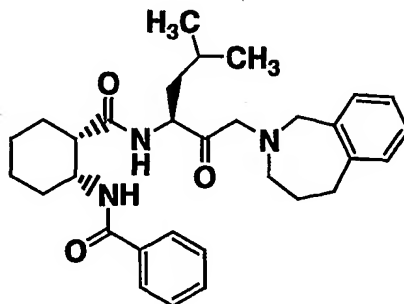


TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.00 (m, 4H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H), 2.00-1.10 (m, 15H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

実施例3 (2)

- 10 N-[(3S)-5-methyl-2-oxo-1-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)-3-hexyl]-1-[(1S,2R)-2-benzoylamino-1-cyclohexyl]carbamate



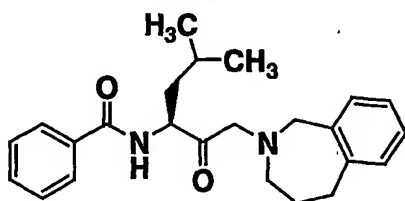
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=9:1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.70 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.20-6.95 (m, 4H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.97 and 3.93 (each s, totally 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.10-1.20 (m, 13H), 0.87, 0.75 and 0.74 (each d, J =

6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 3 (3)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒ
5 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミ
ド

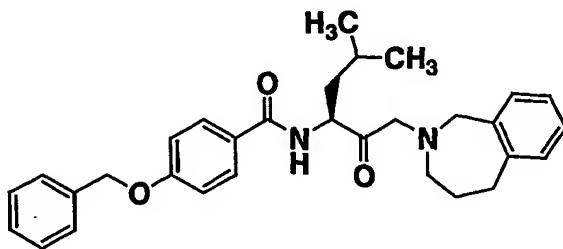


TLC : R f 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.85-7.75 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.20-7.00 (m, 4H),
10 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 3.99 (each s, totally 2H), 3.39 (d, J =
17.7 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.80-
1.40 (m, 5H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 3 (4)

15 4-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,
3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-
ヘキシル] ベンズアミド



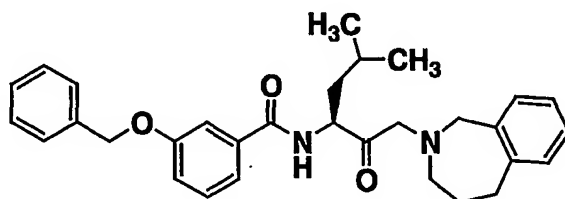
TLC : R f 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.20-6.90 (m, 6H), 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (dt, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

5

実施例 3 (5)

3-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]ベンズアミド



10

TLC: R_f 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

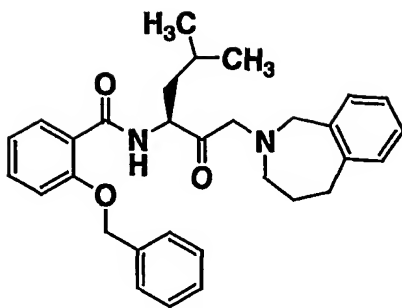
NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.30 (m, 8H), 7.20-7.00 (m, 5H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.96 (dt, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 5H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

15

実施例 3 (6)

2-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]ベンズアミド

20

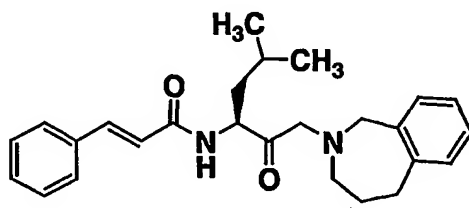


TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.30-8.10 (m, 2H), 7.55-7.35 (m, 6H), 7.20-6.95 (m, 6H),
 5.18 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.95 (s, 2H),
 5 3.37 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.95-2.80 (m,
 2H), 1.80-1.00 (m, 5H), 0.75 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 3 (7)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒ
 10 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] シンナミド

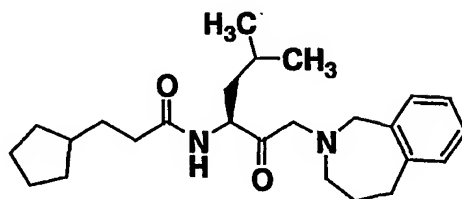


TLC : R f 0.27 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40-7.30 (m,
 3H), 7.20-7.00 (m, 4H), 6.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (dt,
 15 J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H),
 1.80-1.20 (m, 5H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 3 (8)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-3-シクロペンチルプロパンアミド



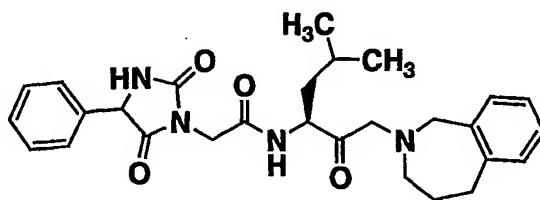
5 TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.20-7.03 (m, 4H), 6.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.46 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80-1.20 and 1.18-1.00 (totally 16H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

実施例3 (9)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-2-(5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン-3-イル)アセトアミド



15

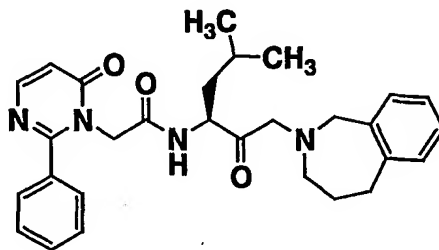
TLC: Rf 0.41 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.50-7.29 (m, 5H), 7.22-6.98 (m, 4H), 6.74-6.51 (m, 1H), 6.31, 6.19, 6.14 and 6.11 (each brs, totally 1H), 5.15 (s, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 3.95 and 3.94 (each s, totally 2H), 3.43-3.19 (m, 2H), 3.19-3.05

(m, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 5H), 1.00-0.77 (m, 6H)。

実施例 3 (10)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒ
5 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-2-(2
-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-6-オン-1-イル) アセトア
ミド



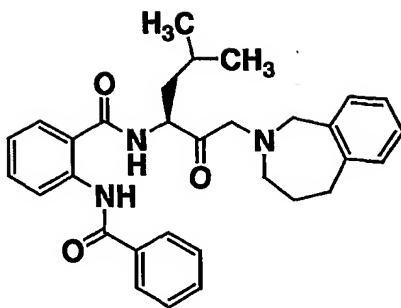
TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.65-7.40 (m, 5H), 7.23-7.00 (m, 4H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.74 (ddd, J = 12.0, 8.0 and 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.38 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 1.83-1.20 (m, 5H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

15

実施例 3 (11)

2-ベンゾイルアミノ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミド

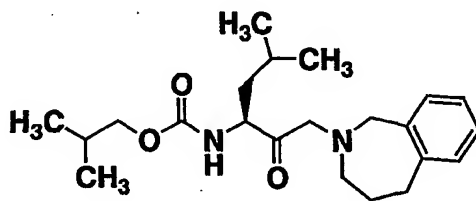


TLC : R f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

NMR (CDCl₃) : δ 12.07 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 7.65-7.40 (m, 5H), 7.20-7.00 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.00-1.60 (m, 5H), 0.95 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 5.8 Hz, 3H)。

実施例 3 (12)

- 10 (3S) - 5 - メチル - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニルアミノ) - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) ヘキサン - 2 - オン

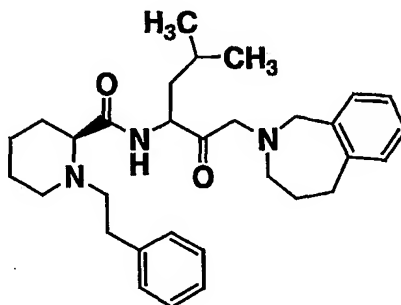


TLC : R f 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 4) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.20-7.00 (m, 4H), 5.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.00-1.20 (m, 6H), 1.00-0.80 (m, 12H)。

実施例 3 (13)

(2S)-N-[5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[1-フェネチルピペリジン-2-イル]カルボキサミド



5

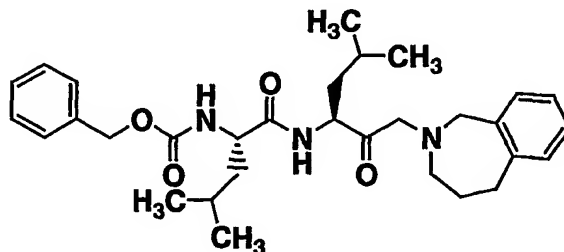
TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.00 (m, 9H), 6.94 and 6.70 (each d, J = 8.4 and 7.6 Hz, totally 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.40-3.10 (m, 5H), 3.10-2.65 (m, 6H), 2.60-1.00 (m, 13H), 1.00-0.70 (m, 6H).

10

実施例 3 (14)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



15

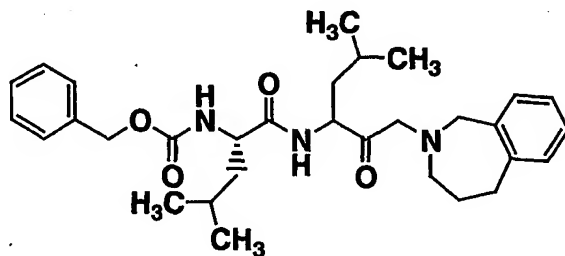
TLC: R_f 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.00 (m, 9H), 6.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 9.3 Hz,

1H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 8H), 0.93 (m, 6H), 0.86 (m, 6H)。

実施例 3 (15)

- 5 (2S)-N-[5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

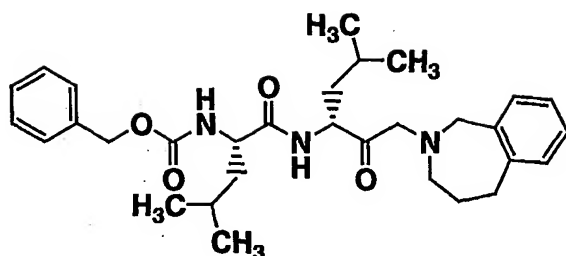


TLC: Rf 0.45 (メタノール: 酢酸エチル=19:1);

- 10 NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.00 (m, 9H), 6.57 and 6.38 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 5.20-5.12 (m, 3H), 4.69 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.99 and 3.97 (each s, totally 2H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 8H), 1.00-0.80 (m, 12H)。

15 実施例 3 (16)

(2S)-N-[(3R)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

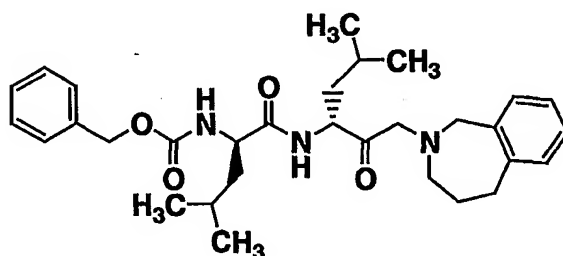


TLC : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.49-6.95 (m, 9H), 6.70 and 6.50 (each d, J = 7.2 and 6.0 Hz, totally 1H), 5.30-4.96 (m, 3H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 2H),
 5 3.50-3.03 (m, 4H), 3.03-2.80 (m, 2H), 2.11-1.20 (m, 8H), 1.07-0.74 (m, 12H)。

実施例 3 (17)

(2R) - N - [(3R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル]
 10 - 4 - メチル - 2 - ペンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



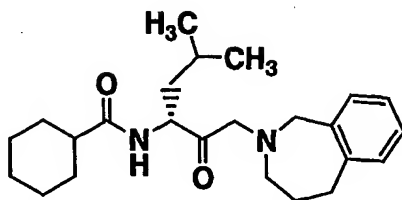
TLC : R f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.51-6.96 (m, 9H), 6.60 and 6.46 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 5.30-4.92 (m, 3H), 4.77-4.60 (m, 1H), 4.30-4.06 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.46-
 15 3.04 (m, 4H), 3.04-2.77 (m, 2H), 2.05-1.20 (m, 8H), 1.07-0.74 (m, 12H)。

実施例 3 (18)

1 - シクロヘキシル - N - [(3R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1,

3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] カルボキシアミド

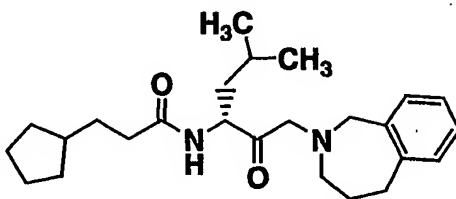


TLC: Rf 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.24-7.00 (m, 4H), 5.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70 (ddd, J = 9.8, 8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.40 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.95-1.06 (m, 15H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

10 実施例 3 (19)

N-[(3R)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-3-シクロペンチルプロパンアミド

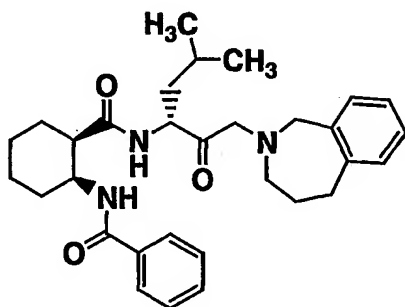


- 15 TLC: Rf 0.32 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.23-7.00 (m, 4H), 5.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74 (ddd, J = 9.8, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.39 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 1.96-1.20 and 1.20-0.96 (each m, totally 13H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例 3 (20)

N-[(3R)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
5 R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド

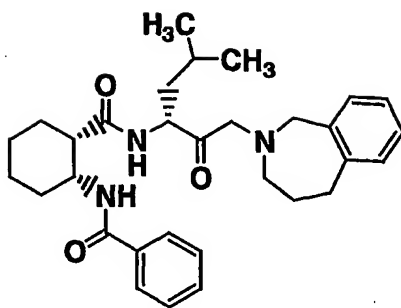


TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.90-7.70 (m, 2H), 7.60-7.33 (m, 4H), 7.22-6.95 (m, 4H),
6.24 and 6.17 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H), 4.76-4.57 (m, 1H), 4.40-4.19 (m, 1H),
10 3.98 and 3.97 (each s, totally 2H), 3.44-3.22 (m, 2H), 3.22-3.02 (m, 2H), 2.96-2.80
(m, 2H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.16-1.15 (m, 13H), 0.86, 0.75 and 0.74 (each d, J = 6.5
Hz, totally 6H).

実施例 3 (21)

15 N-[(3R)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒ
ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド

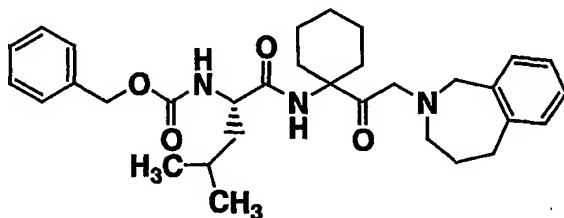


TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-7.70 (m, 2H), 7.57-7.31 (m, 4H), 7.21-6.96 (m, 4H),
 6.34 and 6.20 (each d, J = 8.7 Hz, totally 1H), 4.78-4.60 (m, 1H), 4.41-4.16 (m, 1H),
 5 4.00 (s, 2H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.24-3.07 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.81-2.68 (m,
 1H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.87, 0.75 and 0.74 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 3 (22)

(2S) -N- [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 -
 10 ベンズアゼピン - 2 - イル) アセチル) シクロヘキサン - 1 - イル] - 4 -
 メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド

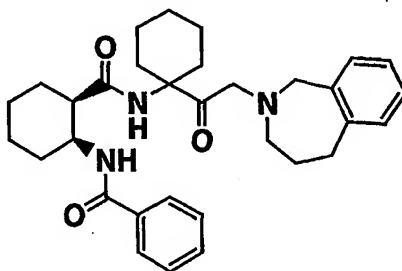


TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (s, 5H), 7.17-7.00 (m, 4H), 6.39 (brs, 1H), 5.12 (d, J =
 15 12.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.96 (s, 2H),
 3.40 (s, 2H), 3.13 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 13H),
 1.00-0.84 (m, 6H)。

実施例 3 (23)

(2S) - N - [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 -
ベンズアゼピン - 2 - イル) アセチル) シクロヘキサン - 1 - イル] - 1 -
[(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド



5

TLC : R_f 0.41 (酢酸エチル) ;

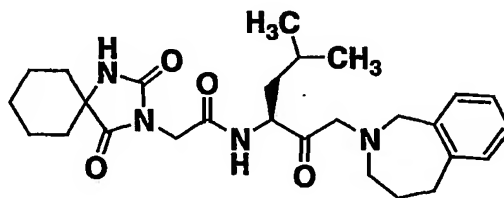
NMR (CDCl₃) : δ 7.81 (m, 2H), 7.60-6.93 (m, 8H), 5.83 (brs, 1H), 4.30 (m, 1H),
3.93 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.20-2.78 (m, 5H),
2.10-1.10 (m, 20H)。

10

実施例 3 (24)

N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒ
ドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 2 - (1,
3 - ジアザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) アセトア
ミド

15



TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

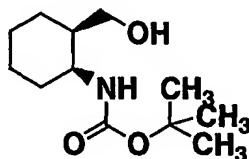
NMR (CDCl₃) : δ 7.25-7.00 (m, 4H), 6.76 and 6.66 (each d, J = 8.0 Hz, totally

1H), 6.40 and 6.26 (each brs, totally 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.38 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.24- 3.10 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.03-1.20 (m, 15H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

5

参考例 2

(1 R, 2 S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシルメチルアルコール



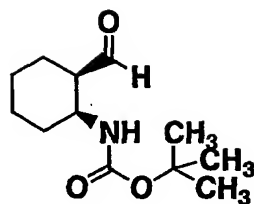
- 10 (1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルメチルアルコール (500 mg) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (0.98 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.18 g) を得た。

TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 15 NMR (CD₃OD) : δ 3.92-3.80 (br, 1H), 3.48-3.26 (m, 2H), 1.80-1.10 (m, 9H), 1.44 (s, 9H)。

参考例 3

- (1 R, 2 S) - 2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサノール
20 ルバルデヒド



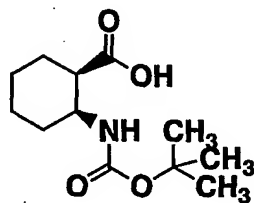
アルゴン雰囲気下、参考例 2 で製造した化合物 (1.18 g) のジメチルスルホキシド (12 ml) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (1.62 ml) および三酸化硫黄-ピリジン錯体 (1.85 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (810 mg) を得た。

TLC: R_f 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1);

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.45-4.98 (br, 1H), 4.07-3.86 (m, 1H), 2.82-2.58 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 1H), 1.82-1.19 (m, 7H), 1.43 (s, 9H)。

参考例 4

(1R, 2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-cyclohexanecarboxylic acid



参考例 3 で製造した化合物 (810 mg) の t-ブタノール (6.2 ml) - 水 (6.2 ml) の溶液に、氷冷下で 2-メチル-2-ブテン (1.85 ml)、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (723 mg) および亜塩素酸ナトリウム (80%, 1.53 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 10% クエ

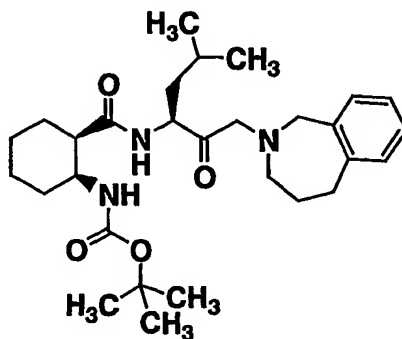
ン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して、以下の物性値を有する標題化合物
5 （734mg）を得た。

TLC：R_f 0.21（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

NMR（CD₃OD）：δ 3.96-3.78（m, 1H），2.77-2.59（m, 1H），2.05-1.17（m, 8H），1.43（s, 9H）。

10 実施例4

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキサミド



15

参考例4で製造した化合物（374mg）のジメチルホルムアミド（5ml）溶液に、実施例2で製造した化合物（243mg）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（199mg）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド・塩酸塩（211mg）およびトリエチルアミン（0.28ml）を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で
20

順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し
て、以下の物性値を有する本発明化合物（352mg）を得た。

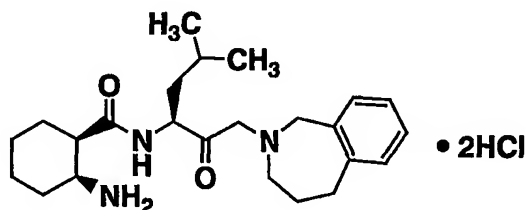
TLC : R_f 0.24（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.25-6.97 (m, 4H), 6.22 and 6.07 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H), 5.49 and 5.23 (each d, J = 7.8 Hz, totally 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.87-3.66 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.32-3.08 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.08-1.15 (m, 13H), 1.43 and 1.41 (each s, totally 9H), 0.99-0.78 (m, 6H)。

10

実施例 5

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシル]カルボキシアミド・二塩酸塩



15

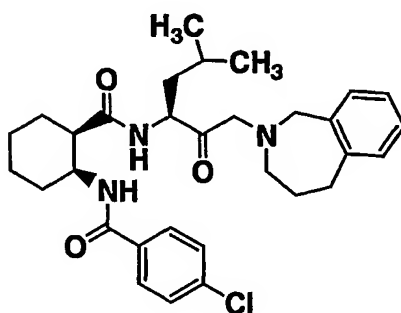
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 4 で製造した化合物を用いて、
実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化
合物を得た。

TLC : R_f 0.83（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝8：
20 2：0.4）；

NMR (CD₃OD) : δ 7.46-7.09 (m, 4H), 4.62-4.15 (m, 5H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 1H), 2.19-1.38 (m, 13H), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 6

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
5 R,2S)-2-(4-クロロフェニルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]
カルボキシアミド



実施例 5 で製造した化合物のジクロロエタン (4 ml) 懸濁液にトリエチル
アミン (0.33 ml) を加えて室温で 15 分間攪拌し、4-クロロベンゾイル
10 クロライド (148 mg) を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応混合物に酢
酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム
水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン =
2 : 1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (284 mg) を
15 得た。

TLC : R_f 0.51 (酢酸エチル) ;

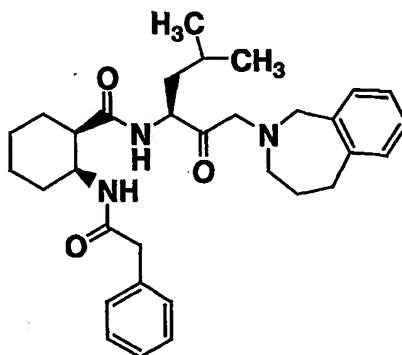
NMR (CDCl₃) : δ 7.79 and 7.71 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.61 (d, J = 9.0
Hz, 0.3H), 7.44-7.33 (m, 2.7H), 7.21-6.97 (m, 4H), 6.14 and 6.07 (each d, J = 8.4 Hz,
totally 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.38-3.20 (m,
20 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.19-1.15 (m, 13H),
0.88, 0.87, 0.77 and 0.75 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (27)

4-クロロベンゾイルクロライドの代わりに相当するハロゲン化物を用いて、実施例 6 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発
 5 明化合物を得た。

実施例 6 (1)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
 10 R,2S)-2-フェニルアセチルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミ
 ド



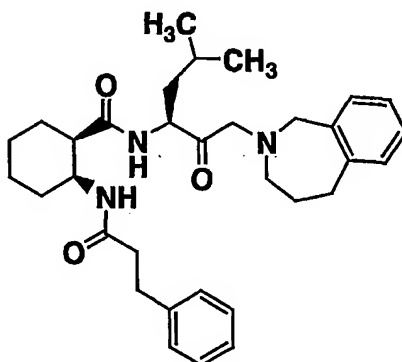
TLC: R_f 0.66 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.00 (m, 9H), 6.63 and 6.44 (each d, J = 8.4 and 8.1 Hz,
 15 totally 1H), 6.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.99 and
 3.98 (each s, totally 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H),
 2.95-2.85 (m, 2H), 2.56 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 1.90-1.15 (m, 13H), 0.90-0.75 (m, 6H).

実施例 6 (2)

20 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒ

ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-ヒドロシンナモイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド

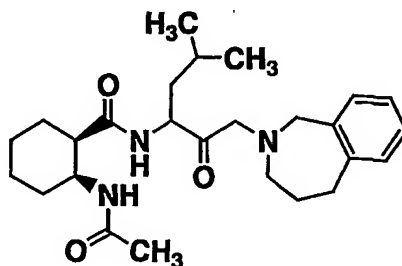


- 5 TLC : R f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.35-6.95 (m, 9H), 6.61 and 6.39 (each d, J = 8.8 and 8.0 Hz, totally 1H), 6.07 and 5.92 (each d, J = 8.6 and 7.6 Hz, totally 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.20-3.90 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.05-2.75 (m, 4H), 2.60-2.35 (m, 3H), 2.00-1.10 (m, 13H), 1.00-0.70 (m, 6H)。

10

実施例 6 (3)

N-[5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-アセチルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド



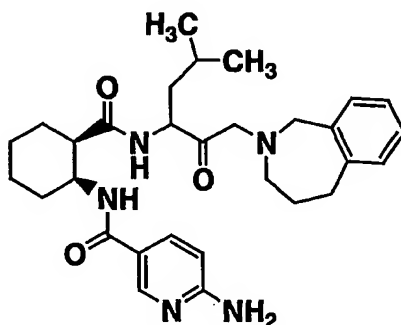
15

TLC : R f 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.00 (m, 4H), 6.65 and 6.43 (each d, J = 8.8 and 8.2 Hz, totally 1H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.20-3.95 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.34 and 3.32 (each s, totally 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 1H), 2.25-1.20 (m, 13H), 2.01 and 1.93 (each s, totally 3H), 1.05-0.75 (m, 6H)。

実施例 6 (4)

N- [5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -3-ヘキシル] -1- [(1R, 2S)-2-(6-アミノニコチノイル) アミノシクロヘキシル] カルボキシアミド

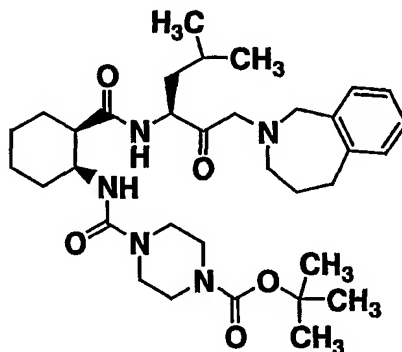


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.57 and 8.49 (each d, J = 2.0 Hz, totally 1H), 7.92 and 7.83 (each dd, J = 8.8 and 2.0 Hz, totally 1H), 7.60-7.30 (m, 1H), 7.25- 6.95 (m, 4H), 6.47 and 6.44 (each d, J = 8.8 Hz, totally 1H), 6.24-6.00 (m, 1H), 4.89 (brs, 2H), 4.85-4.54 (m, 1H), 4.40-4.13 (m, 1H), 3.98 and 3.95 (each s, totally 2H), 3.32 (s, 2H), 3.25-3.04 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.19-1.08 (m, 13H), 0.87, 0.86, 0.78, and 0.76 (each d, J = 6.4 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (5)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



5

TLC: R_f 0.38 (酢酸エチル);

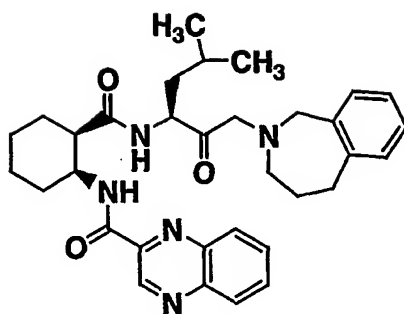
NMR (CDCl₃): δ 7.23-6.98 (m, 4H), 6.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.36-3.25 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.03-1.24 (m, 13H), 1.46 (s, 9H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

10

実施例 6 (6)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

15

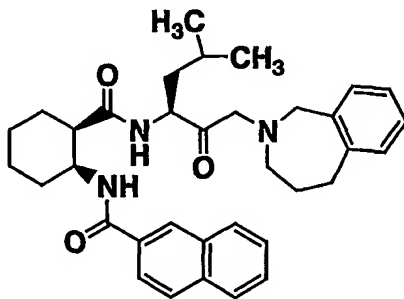


TLC : R f 0.44 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 9.65 and 9.64 (each s, totally 1H), 8.77 and 8.63 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 8.24-8.10 (m, 2H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.25-6.87 (m, 4H), 6.25 and 6.12 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.78-4.63 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 1H), 3.96 and 3.83 (each s, totally 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.18-3.10 and 3.04-2.85 (each m, totally 4H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.34-1.10 (m, 13H), 0.86, 0.85, 0.62 and 0.58 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

10 実施例 6 (7)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-ナフトイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド



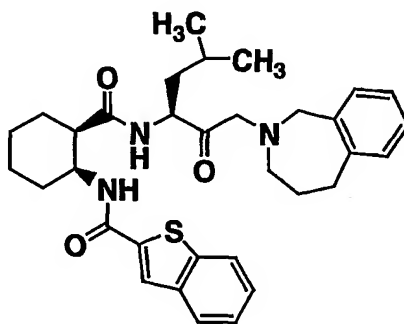
15 TLC : R f 0.47 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.39 and 8.29 (each s, totally 1H), 7.99-7.79 (m, 4H), 7.70 and 7.43 (each d, J = 7.5 Hz, totally 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.22-6.89 (m, 4H), 6.17

and 6.11 (each d, $J = 8.4$ Hz, totally 1H), 4.79-4.61 (m, 1H), 4.44-4.26 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.20-1.10 (m, 13H), 0.86, 0.85, 0.72 and 0.71 (each d, $J = 6.6$ Hz, totally 6H).

5 実施例 6 (8)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-(1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



10

TLC: R_f 0.56 (酢酸エチル);

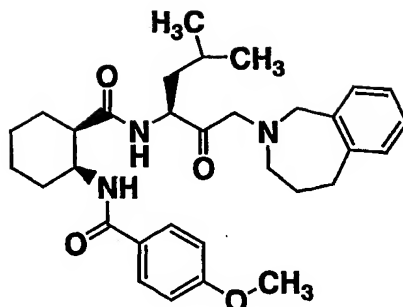
NMR ($CDCl_3$): δ 7.90-7.75 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.23-6.94 (m, 4H), 6.14 and 6.08 (each d, $J = 8.1$ Hz, totally 1H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.36-4.16 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 3.02-2.81 (m, 2H),
 15 2.81-2.72 (m, 1H), 2.20-1.12 (m, 13H), 0.87, 0.86, 0.76 and 0.75 (each d, $J = 6.3$ Hz, totally 6H).

実施例 6 (9)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カル

20

ボキシアミド



TLC : R f 0.43 (酢酸エチル) ;

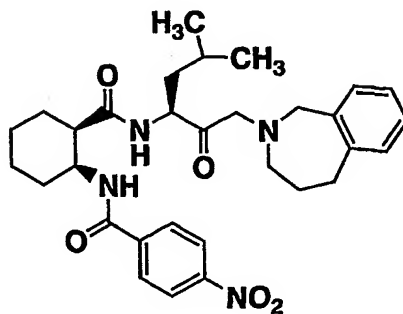
NMR (CDCl₃) : δ 7.81 and 7.73 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.23-6.95 (m, 4.7H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.14 and 6.10 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 3.97 and 3.93 (each brs, totally 2H), 3.84 and 3.83 (each s, totally 3H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 3.01-2.82 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.18-1.12 (m, 13H), 0.87, 0.75 and 0.74 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

10

実施例 6 (10)

N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1R, 2S) - 2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド

15

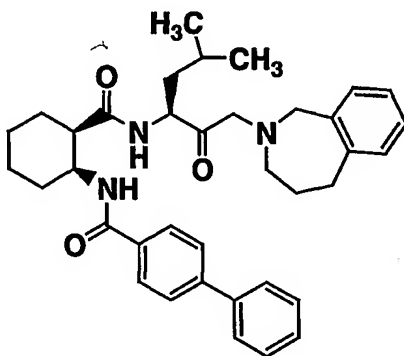


TLC : R f 0.51 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.31-8.21 (m, 2H), 8.01 and 7.94 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.85 and 7.76 (each d, J = 7.5 Hz, totally 1H), 7.23-6.96 (m, 4H), 6.17 and 6.08 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 1H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.40-3.24 (m, 2H), 3.24- 3.07 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.89, 0.88, 0.80 and 0.78 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (11)

N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
R, 2S)-2-(4-フェニルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カル
ボキシアミド

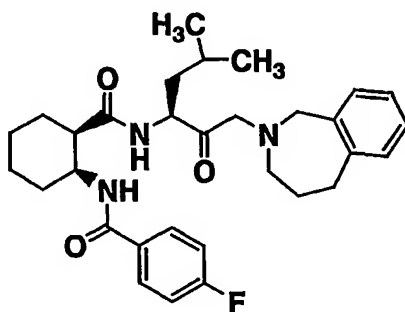


TLC : R f 0.33 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.92 and 7.84 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.70-7.55 (m, 4H), 7.51-7.30 (m, 4H), 7.23- 6.97 (m, 4H), 6.20-6.09 (m, 1H), 4.79-4.63 (m, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 3.98 and 3.95 (each s, totally 2H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.21-3.03 (m, 2H), 3.03-2.81 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.20-1.12 (m, 13H), 0.87 and 0.76 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (12)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

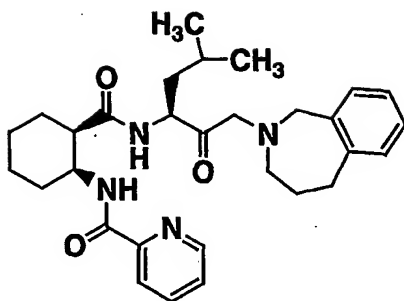


TLC: R_f 0.36 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.89-7.73 (m, 2H), 7.57 and 7.33 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H), 7.22-6.97 (m, 6H), 6.13 and 6.08 (each d, J = 8.1 Hz, totally 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 4.34-4.16 (m, 1H), 3.98 and 3.95 (each s, totally 2H), 3.32 (s, 2H), 3.23-3.08 (m, 2H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.15- 1.16 (m, 13H), 0.88, 0.87, 0.77 and 0.75 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (13)

15 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(2-ピリジルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

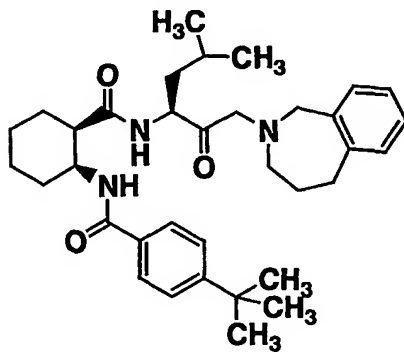


TLC : R f 0.28 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (ddd, J = 5.0, 2.0 and 1.2 Hz, 1H), 8.14 (dt, J = 7.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 2.0 and 7.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.8, 5.0 and 1.2 Hz, 1H), 7.23-6.96 (m, 4H), 6.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.72-4.59 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.34 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.20-1.10 (m, 13H), 0.65 and 0.63 (each d, J = 6.0 Hz, totally 6H)。

10 実施例 6 (14)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-tert-ブチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



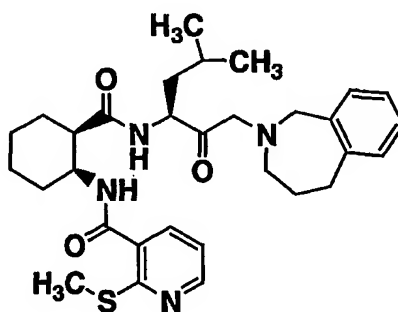
15

TLC : R f 0.39 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.77 and 7.70 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.25-6.94 (m, 4.7H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.36-4.20 (m, 1H), 3.98 and 3.95 (each s, totally 2H), 3.33 and 3.30 (each s, totally 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H),
 5 2.15-1.18 (m, 13H), 1.32 and 1.31 (each s, totally 9H), 0.86 and 0.74 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例6 (15)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒ
 10 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(2-メチルチオニコチノイルアミノ)シクロヘキシル]
 カルボキシアミド

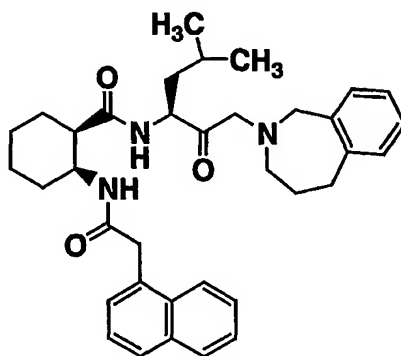


TLC: R_f 0.32 (酢酸エチル);

15 NMR (CDCl₃): δ 8.53-8.44 (m, 1H), 7.78 and 7.73 (each dd, J = 7.7 and 1.7 Hz, totally 1H), 7.45 (d, J = 9.6 Hz, 0.3H), 7.25-6.92 (m, 5.7H), 6.19 and 6.12 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.74-4.58 (m, 1H), 4.40-4.24 (m, 1H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.31 and 3.27 (each s, totally 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.88, 0.85, 0.80 and 0.77 (each d, J = 6.6 Hz,
 20 totally 6H)。

実施例 6 (16)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

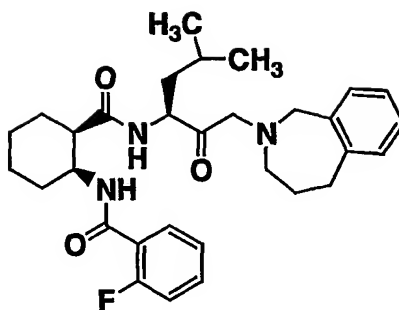


TLC: R_f 0.29 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 8.07-7.92 (m, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.55-7.30 (m, 4H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.58 and 6.41 (each d, J = 8.7 Hz, totally 1H), 6.05 (br, 0.3H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.21-3.76 (m, 5H), 3.27 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.54-2.39 (m, 1H), 1.90-1.05 (m, 13H), 0.89, 0.86, 0.85 and 0.81 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (17)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

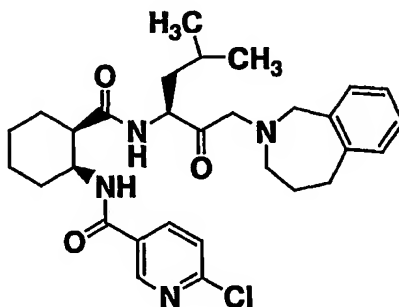


TLC : R f 0.42 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.07-7.98 (m, 1H), 7.83-7.65 and 7.65- 7.34 (each m, totally 2H), 7.30-6.94 (m, 6H), 6.21 and 6.11 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.77-4.63 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 3.96 and 3.91 (each s, totally 2H), 3.40-3.21 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.96- 2.82 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.20-1.16 (m, 13H), 0.88, 0.87 and 0.72 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

実施例 6 (18)

- 10 N-[(3S)-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-オキソ-6-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-(6-クロロニコチノイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



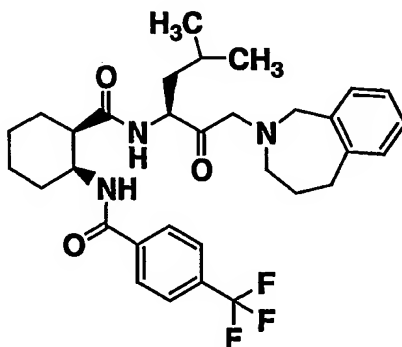
- 15 TLC : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.85 and 8.77 (each d, J = 2.7 Hz, totally 1H), 8.12 and 8.04 (each dd, J = 8.4 and 2.7 Hz, totally 1H), 7.80 and 7.71 (each d, J = 7.5 Hz, totally

1H), 7.38 and 7.37 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 7.23-6.95 (m, 4H), 6.14 and 6.03 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.34-4.15 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 2H), 3.32 and 3.31 (each s, totally 2H), 3.24-3.07 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.15- 1.17 (m, 13H), 0.89, 0.87, 0.81 and 0.79 (each d, J = 6.3 Hz, 5 totally 6H).

実施例 6 (19)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
10 R, 2S)-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

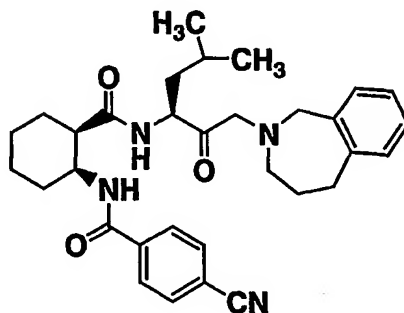


TLC: R_f 0.41 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.96 and 7.88 (each d, J = 8.1 Hz, totally 2H), 7.68 (d, J = 8.1
15 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24-6.96 (m, 4H), 6.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 1H), 4.35-4.18 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25-3.04 (m, 2H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.18-1.20 (m, 13H), 0.88, 0.87, 0.78 and 0.76 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H).

20 実施例 6 (20)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



5

TLC: R_f 0.36 (酢酸エチル);

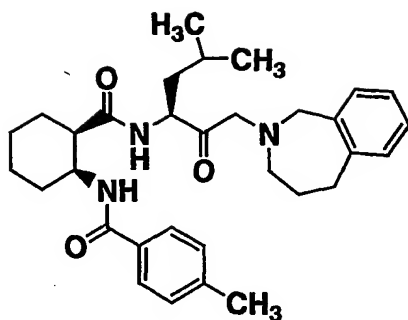
NMR (CDCl₃): δ 7.95 and 7.88 (each d, J = 9.0 Hz, totally 2H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.24-6.96 (m, 4H), 6.16 and 6.09 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 4.79-4.65 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.32 and 3.31 (each s, totally 2H), 3.25-3.04 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.18-1.18 (m, 13H), 0.89, 0.88, 0.79 and 0.77 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

10

実施例 6 (21)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド

15

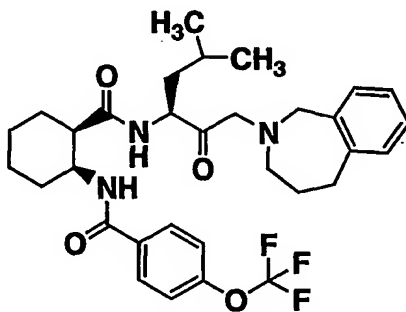


TLC : R f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 and 7.65 (each d, J = 8.1 Hz, totally 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 0.2H), 7.24-6.96 (m, 6.8H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.61 (m, 1H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.98 and 3.94 (each s, totally 2H), 3.43-3.21 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 3.03-2.81 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22-1.15 (m, 13H), 0.86, 0.75 and 0.74 (each d, J = 6.6 Hz, totally 6H)。

実施例 6 (22)

- 10 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-トリフルオロメチルオキシベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド



- 15 TLC : R f 0.41 (酢酸エチル) ;

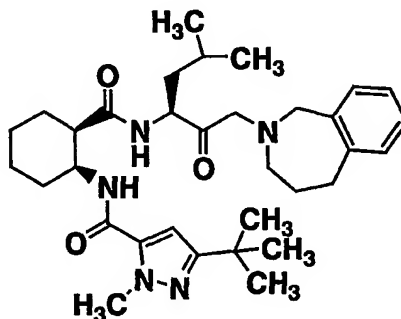
NMR (CDCl₃) : δ 7.90 and 7.82 (each d, J = 8.7 Hz, total 2H), 7.65 and 7.44

(each d, $J = 7.8$ Hz, total 1H), 7.34-6.93 (m, 6H), 6.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 4.34-4.17 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25-3.06 (m, 2H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 1H), 2.20-1.15 (m, 13H), 0.87, 0.77 and 0.75 (each d, $J = 6.3$ Hz, total 6H)。

5

実施例 6 (23)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(3-*t*-ブチル-1-メチルピラゾール-5-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキサミド



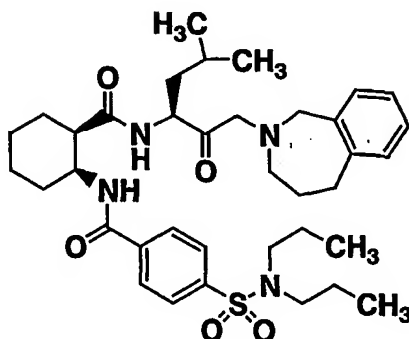
TLC: R_f 0.42 (酢酸エチル);

NMR (CDCl₃): δ 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.2H), 7.22-6.98 (m, 4.8H), 6.49 and 6.31 (each s, total 1H), 6.12 and 6.05 (each d, $J = 8.1$ Hz, total 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.28-4.05 (m, 1H), 4.12 and 4.09 (each s, total 3H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.15-1.13 (m, 13H), 1.29 and 1.28 (each s, total 9H), 0.88, 0.87, 0.80 and 0.79 (each d, $J = 6.3$ Hz, total 6H)。

実施例 6 (24)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1

R, 2 S) - 2 - (N, N-ジ-n-プロピル-4-スルファモイル) ペン
ゾイルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド



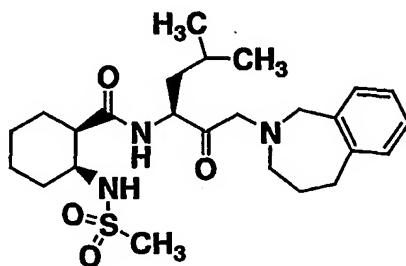
TLC: R_f 0.42 (酢酸エチル);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25-6.96 (m, 4H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.13-1.20 (m, 17H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.79 and 0.76 (each d, J = 6.3 Hz, total 6H).

10

実施例 6 (25)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒ
ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
R, 2S)-2-メシルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド



15

TLC: R_f 0.39 (酢酸エチル);

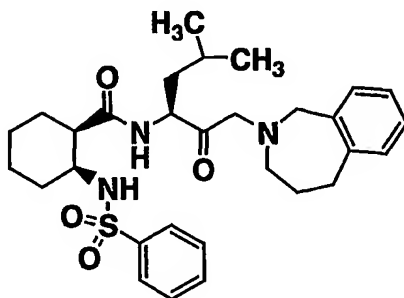
NMR (CDCl₃) : δ 7.24-6.99 (m, 4H), 6.30 and 5.64 (each d, J = 7.5 Hz, total 1H), 6.08 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.34 and 3.32 (each s, total 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.98 and 2.92 (each s, total 3H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.17-1.20 (m, 13H), 0.96-0.80 (m, 6H)。

5

実施例 6 (26)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-フェニルスルホニルアミノシクロヘキシル]カルボキシア

10 ミド



TLC : R_f 0.58 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.92-7.82 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.23-6.98 (m, 4H), 6.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.11-5.96 (br, 1H), 4.71-4.56 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.52-3.24 (brs, 3H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.02-1.17 (m, 13H), 0.88 and 0.86 (each d, J = 6.3 Hz, total 6H)。

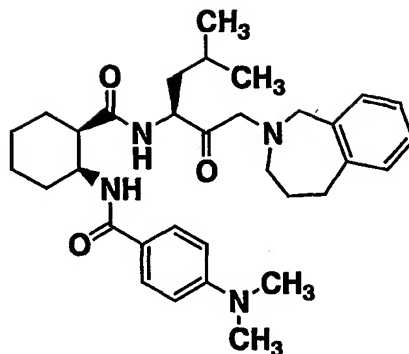
15

実施例 6 (27)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]

20

カルボキシアミド

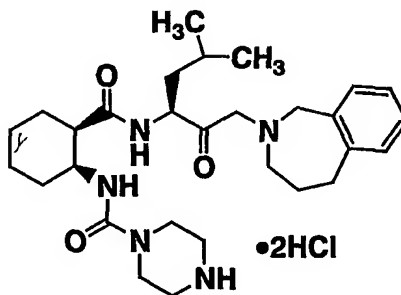


TLC : R f 0.19 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.75 and 7.66 (each d, J = 9.2 Hz, total 2H), 7.32-7.24 and
 5 7.22-6.87 (each m, total 5H), 6.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.23-6.04 (m, 1H), 4.77-4.54
 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 1H), 3.97 and 3.93 (each brs, total 2H), 3.39-3.22 (m, 2H),
 3.22-3.04 (m, 2H), 3.00 and 2.99 (each s, total 6H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.81-2.65 (m,
 1H), 2.17-1.14 (m, 13H), 0.86 and 0.73 (each d, J = 6.0 Hz, total 6H)。

10 実施例 7

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒ
 ドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
 R, 2S)-2-(ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシ
 ル]カルボキシアミド・二塩酸塩



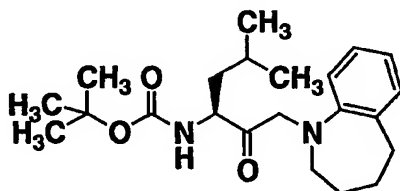
実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 6 (5) で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 10 : 2 : 1) ;

- 5 NMR (CD₃OD) : δ 7.48-7.20 (m, 4H), 4.47 (brs, 2H), 4.34 (dd, J = 10.2 and 4.8 Hz, 1H), 4.31-4.01 (m, 3H), 3.71-3.47 (m, 6H), 3.19 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.18-1.16 (m, 13H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10 実施例 8

(3S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) ヘキサン - 2 - オン



- 15 参考例 1 で製造した化合物 (3.08 g) および 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン (2.21 g) のアセトニトリル (28 ml) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (2.61 ml) を 0℃ で加え、室温で 62 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を
- 20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.16 g) を得た。

TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J =

7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.15 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 1.89-1.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

5 実施例 9

(3S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) ヘキサン - 2 - オン・二塩酸塩



- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 8 で製造した化合物を用いて
 実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化
 合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応
 に用いた。

TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 水 = 10 : 1 : 0.1)。

15 実施例 10 ~ 実施例 10 (9)

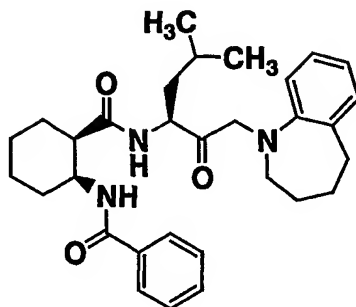
実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 9 で製造した化合物、および
 (-) - 2 - ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸または相当するカルボ
 ン酸を用いて実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有
 する本発明化合物を得た。

20

実施例 10

N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒ
 ドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1

R, 2 S) - 2-ペンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド

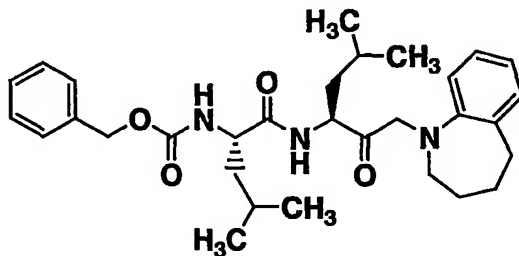


TLC : R f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.78 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (dt, J = 3.4, 8.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.16 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.00-2.68 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 1H), 2.00-1.10 (m, 15H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10 实施例 10 (1)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ペンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド



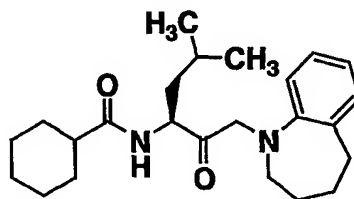
15 TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:酢酸エチル=9:1);

NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 6.89 (dt, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.96 (ddd, J = 9.9,

8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.02-2.78 (m, 2H), 1.92-1.60 (m, 10H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

実施例 10 (2)

- 5 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-1-シクロヘキシルカルボキサミド



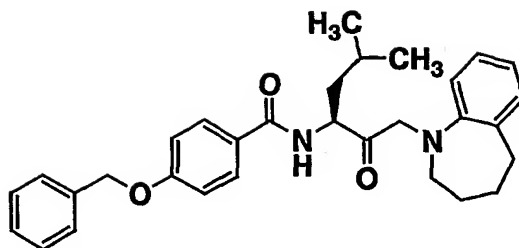
TLC: R_f 0.70 (n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3);

- 10 NMR (CDCl₃): δ 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (ddd, J = 10.2, 8.4, 3.9 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.05-2.77 (m, 4H), 2.09 (tt, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 1.90-1.20 (m, 17H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H) and 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

15

実施例 10 (3)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-4-ベンジルオキシベンズアミド

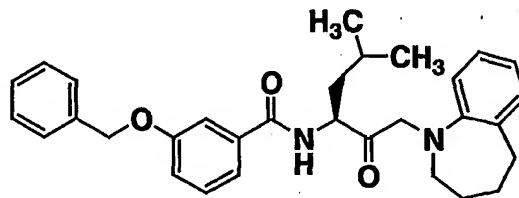


TLC : R f 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.32 (m, 5H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H),
 5 6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.18-2.78 (m, 4H), 1.99-1.43 (m, 7H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例 10 (4)

- 10 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-3-ベンジルオキシベンズアミド

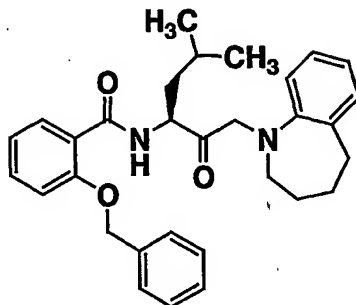


TLC : R f 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.50-7.20 and 7.20-7.05 (each m, totally 11H), 6.90 (dt, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.30- 5.18 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.10-2.80 (m, 4H), 1.95-1.40 (m, 7H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

実施例 10 (5)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシベンズカルボキシアミド



5

TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3);

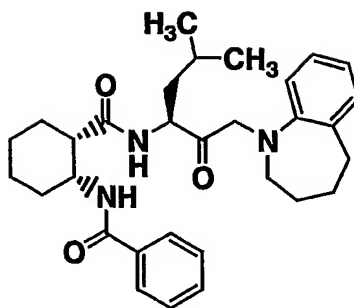
NMR (CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 6H), 7.13-7.05 (m, 4H), 6.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.19 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.09-2.72 (m, 4H), 1.90-1.05 (m, 7H), 0.82 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10

実施例 10 (6)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド

15

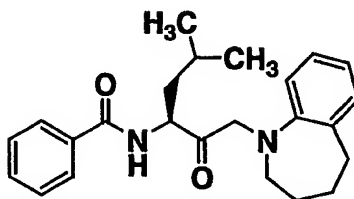


TLC : R f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.51-7.36 and 7.13-7.00 (each m, totally 6H), 6.89 (dt, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 10.4, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.11 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.98-2.69 (m, 4H), 2.10-1.25 (m, 16H), 0.94 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

実施例 10 (7)

10 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]ベンズアミド



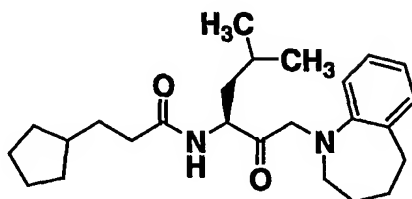
TLC : R f 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.78 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (dt, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.10-2.77 (m, 4H), 1.95-1.43 (m, 7H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz,

3H)。

実施例 10 (8)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
5 ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-3-シク
ロペンチルプロパンアミド

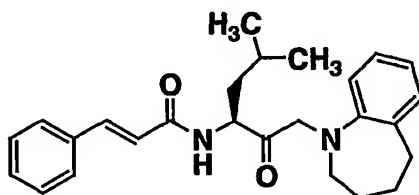


TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.14-7.06 (m, 2H), 6.88 (dt, J = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J =
10 8.0 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 9.8, 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J
= 17.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.08-2.80 (m, 4H), 2.20 (dd, J = 9.0, 7.6
Hz, 2H), 1.90-1.30 and 1.20-1.00 (each m, totally 18H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H),
0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

15 実施例 10 (9)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒ
ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル] シンナミド

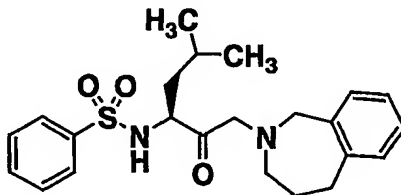


TLC : R f 0.60 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.50-7.47 and 7.39-7.34 (each m, totally 5H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.88 (dt, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.18 (ddd, J = 10.2, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.08-2.78 (m, 4H), 1.98-
 5 1.38 (m, 7H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

実施例 11

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]ベンゼンス
 10 ルホンアミド



実施例 2 で製造した化合物 (137mg) のジメチルホルムアミド
 (2ml) 溶液にベンゼンスルホニルクロライド (0.07ml) およびトリエチ
 ルアミン (0.08ml) を滴下し、室温で 55 時間攪拌した。反応混合物に 10 %
 15 クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム
 水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム
 で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘ
 キサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合
 物 (10.1mg) を得た。

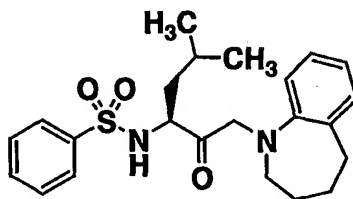
20 TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.84 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.20-7.05
 (m, 3H), 6.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.90-5.30 (br, 1H), 4.08 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H),
 3.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.05

(d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.91-2.84 (m, 4H), 1.80-1.50 and 1.40-1.20 (each m, totally 5H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

実施例 11 (1)

- 5 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]ベンゼンスルホンアミド



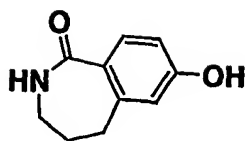
- 10 実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 9 で製造した化合物を用いて、実施例 11 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.78 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.56-7.42 (m, 3H), 7.10 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 3.9, 9.3$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.85-2.50 (m, 4H), 1.90-1.20 (m, 7H), 0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

参考例 5

- 20 7-ヒドロキシー-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-1-オン

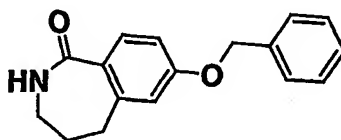


- 6-ヒドロキシー-1-テトラロン (6.5 g) のメタンスルホン酸 (140 ml) 溶液に氷冷下でアジ化ナトリウム (3.4 g) を加え、0℃で30分間、室温で15時間攪拌した。反応混合物を氷水にあげ、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。TLC: R_f 0.39 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

10

参考例 6

7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-1-オン



- アルゴン雰囲気下、参考例 5 で製造した化合物 (4.79 g) のジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に 0℃で炭酸カリウム (11.2 g) およびベンジルプロマイド (3.57 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=3:1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.8 g) を得た。

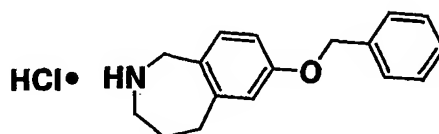
TLC: Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.01 (quintet, J = 7.0 Hz, 2H)。

5

参考例 7

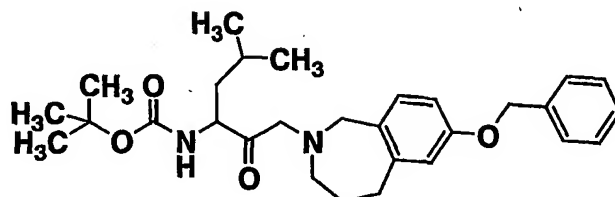
7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン・塩酸塩



- 10 参考例 6 で製造した化合物 (3.75 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液にリチウムアルミニウム水素化物 (1.86 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 懸濁液を 0℃ で滴下し、80℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷水および 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ろ過した。ろ液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物のフリー体 (3.5 g) を得た。この化合物の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 0℃ で 4 N 塩酸-酢酸エチル (20 ml) 溶液を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- 20 NMR (DMSO-d₆): δ 8.84 (m, 1H), 7.45-7.24 (m, 6H, O), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。

実施例 12

1 - (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 5-メチル-2-ヘキサノン



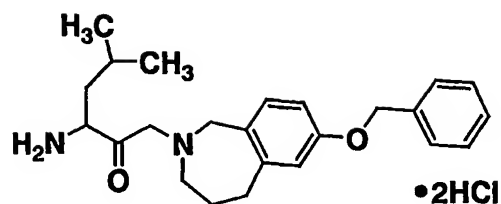
- 5 参考例7で製造した化合物(2.9g)のアセトニトリル(30ml)懸濁液に0℃でジイソプロピルエチルアミン(5.22ml)を加え、さらに参考例1で製造した化合物(3.1g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物(4.4g)を得た。

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)；

- 15 NMR (CDCl₃) : δ 7.45-7.30 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.98 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.33 (brs, 2H), 3.16 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.85-1.60 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 0.94-0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例13

- 20 3-アミノ-1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-ヘキサノン・二塩酸塩

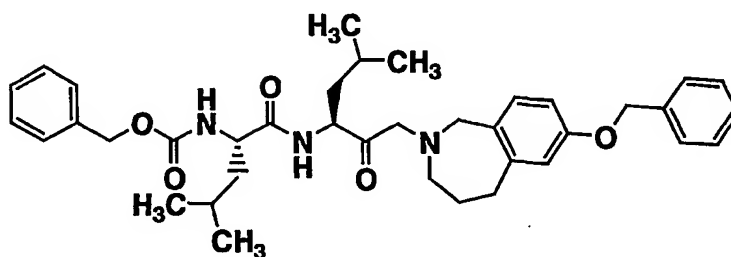


実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 1 2 で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1)。

実施例 1 4

- (2S) - N - [(3S) - 1 - (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 5-メチル-2-オ
10 キソ-3-ヘキシル] - 4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ
ペンタンアミド



- 参考例 7 で製造した化合物 (145mg) のアセトニトリル (3ml) 懸
濁液に 0℃ でジイソプロピルエチルアミン (0.19ml) を加え、さらに (2S)
15 - N - [(3S) - 1-ブromo-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -
4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド (250
mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル
で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム
水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシ

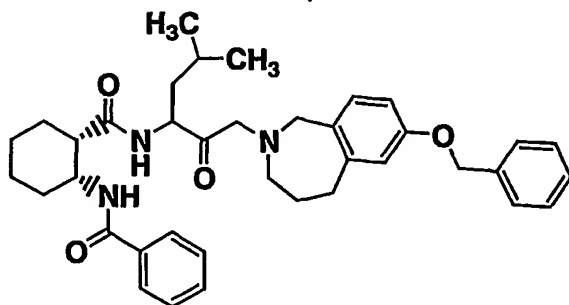
リカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（242mg）を得た。

TLC：R_f 0.31（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

NMR（CDCl₃）：δ 7.48-7.23（m, 10H）, 6.94（m, 1H）, 6.79（d, *J* = 2.7 Hz, 1H）, 6.68（dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H）, 6.37（brd, *J* = 8.1 Hz, 1H）, 5.20-5.08（m, 3H）, 5.03（s, 2H）, 4.72（m, 1H）, 4.20（m, 1H）, 3.92（brs, 2H）, 3.29（brs, 2H）, 3.12（m, 2H）, 2.85（m, 2H）, 1.80-1.30（m, 8H）, 1.00-0.84（m, 12H）。

実施例 15

- 10 N-〔1-（7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル）-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル〕-1-〔（1*S*, 2*R*）-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル〕カルボキシアミド



- 15 実施例 13 で製造した化合物（398mg）のジメチルホルムアミド（4ml）溶液に（1*S*, 2*R*）-ベンズアミドシクロヘキサノカルボン酸（239mg）、1-エチル-3-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕カルボジイミド・塩酸塩（185mg）、1-ヒドロキシベンズトリアゾール（148mg）、*N*-メチルモルホリン（0.46ml）を0℃で加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（３５８ｍｇ）を得た。

TLC : R_f 0.69 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

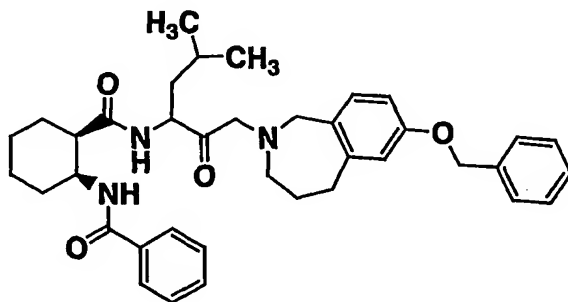
5 NMR (CDCl₃): δ 7.82 and 7.76 (each d, J = 6.0 Hz, totally 2H), 7.54 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50-7.24 (m, 8H), 6.95 and 6.92 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 6.80 and 6.77 (each d, J = 2.4 Hz, totally 1H), 6.67 and 6.63 (each dd, J = 8.4, 2.4 Hz, totally 1H), 6.25 and 6.17 (each brd, J = 8.1 Hz, totally 1H), 5.01 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.76 (m, 10 1H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.87, 0.86 and 0.75 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H).

实施例 15 (1) ~ 实施例 15 (6)

(1 S, 2 R) -ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸の代わりに相当するカルボン酸を用いて、実施例 15 で示される方法と同様に操作し、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

实施例 15 (1)

N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-
2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]
20 -1- [(1R, 2S) -2-ペンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシ
アミド

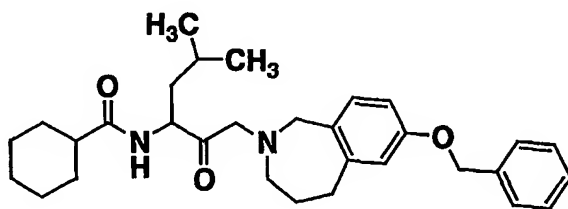


TLC : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.83 and 7.76 (each d, J = 7.8 Hz, totally 2H), 7.60-7.25 (m, 9H), 6.95 and 6.92 (each d, J = 8.4 Hz, totally 1H), 6.80 and 6.77 (each d, J = 2.4 Hz, totally 1H), 6.67 and 6.63 (each dd, J = 8.4, 2.4 Hz, totally 1H), 6.30 and 6.20 (each
5 brd, J = 8.4 Hz, totally 1H), 5.02 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 3H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.87, 0.86 and 0.75 (each d, J = 6.3 Hz, totally 6H)。

実施例 15 (2)

10 N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -1-シクロヘキシルカルボキサミド



TLC : R f 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

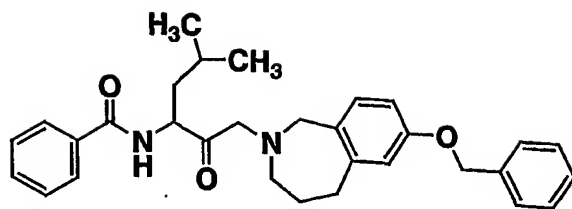
15 NMR (CDCl₃) : δ 7.44-7.30 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.95 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.37 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90-1.18 (m, 15H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

20

実施例 15 (3)

N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]

ベンズアミド

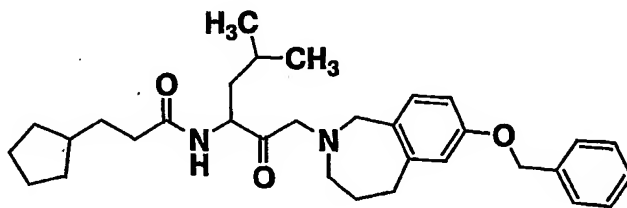


TLC : R f 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56-7.30 (m, 8H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.90-1.40 (m, 5H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

10 実施例 15 (4)

N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -3-シクロペンチルプロパンアミド



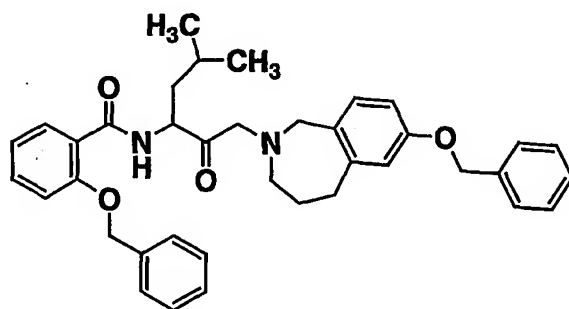
15 TLC : R f 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48-7.26 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.96 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84-0.93 (m, 16H),

0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

実施例 15 (5)

N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-
5 2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]
-1- (2-ベンジルオキシフェニル) カルボキシアミド

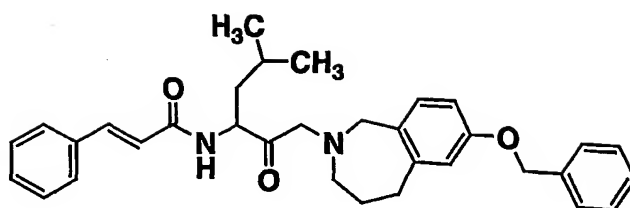


TLC : R_f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.21 (brd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H),
10 7.53-7.23 (m, 11H), 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H),
6.64 (dd, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H),
5.01 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.99 (brs, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.86 (m, 2H),
1.80-1.00 (m, 5H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

15 実施例 15 (6)

N- [1- (7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-
2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]
シンナミド

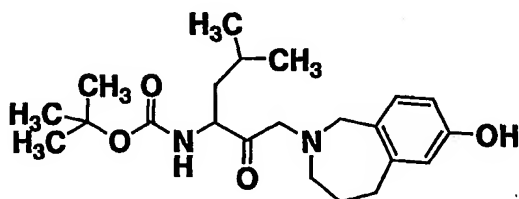


TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.55-7.30 (m, 10H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.34 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.84-1.40 (m, 5H), 1.00-0.93 (m, 6H)。

実施例 1 6

- 10 1- (7-ヒドロキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 5-メチル-2-ヘキサノン



- 15 実施例 1 2 で製造した化合物 (1.41 g) のエタノール (26 ml) 溶液に 10%パラジウム-炭素 (140 mg) を加え、水素雰囲気下で6時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (275 mg) を得た。

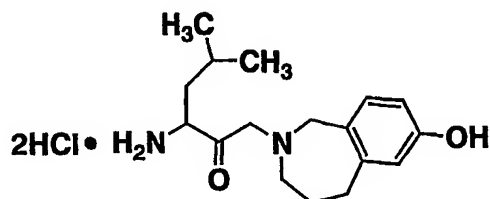
TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J

= 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.00 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.60-1.20 (m, 12H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

5 実施例 17

1- (7-ヒドロキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -3-アミノ-5-メチル-2-ヘキサノン・二塩酸塩



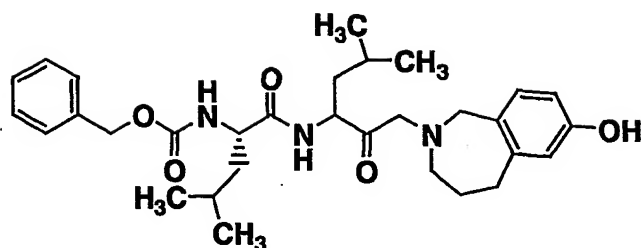
- 10 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 16 で製造した化合物を用いて実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

NMR (DMSO- d_6): δ 9.80 (m, 1H), 8.62 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60-4.10 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H),

- 15 2.00-1.42 (m, 5H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

実施例 18

- (2S) -N- [1- (7-ヒドロキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミ
20 ド



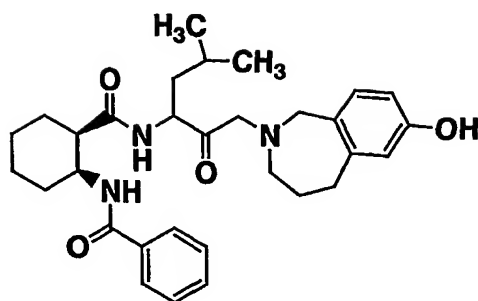
実施例 17 で製造した化合物 (120 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタン酸 (95 mg)、1 - エチル - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド・塩酸塩 (69 mg)、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール (55 mg)、N - メチルモルホリン (0.084 ml) を 0℃ で加え、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (89 mg) を得た。

TLC : R_f 0.65 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (m, 5H), 6.88 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.58 and 6.40 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.90-1.20 (m, 8H), 1.00-0.84 (m, 12H)。

実施例 18 (1)

N - [1 - (7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1R, 2S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド



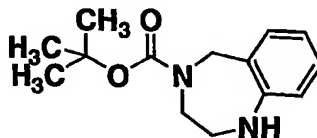
(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタン酸
 の代わりに (-) - 2 - ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸 ((1 R, 2
 S) - 2 - ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸) を用いて、実施例 1 8
 5 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得
 た。

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.88-7.70 (m, 2H), 7.62-7.30 (m, 4H), 6.86 and 6.80 (each d,
 J = 8.4 Hz, totally 1H), 6.64 and 6.57 (each d, J = 2.7 Hz, totally 1H), 6.51 and 6.47
 10 (each dd, J = 8.4, 2.7 Hz, totally 1H), 6.17 and 6.09 (each brd, J = 8.4 Hz, totally 1H),
 4.68 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.91 and 3.86 (each s, totally 2H), 3.32-3.25 (m, 2H),
 3.13 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.20-1.20 (m, 13H), 0.88 and 0.75 (each d, J = 6.3
 Hz, totally 6H)。

15 参考例 8

4 - (t - ブトキシカルボニル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H -
 1 , 4 - ベンゾジアゼピン



(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシルメチルアルコールの代わりに

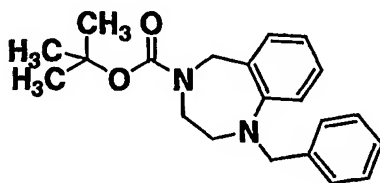
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピンを用いて参考例2で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.70 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.21-7.10 (m, 2H), 7.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.53 and 1.41 (each s, totally 9H)。

参考例 9

- 10 1-ベンジル-4-(t-ブトキシカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン



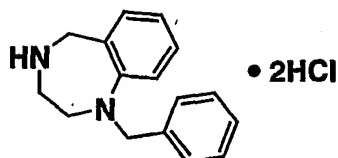
- アルゴン雰囲気下、参考例8で製造した化合物 (276 mg) のジメチルホルムアミド (3.0 ml) 溶液に炭酸カリウム (336 mg) を加え、室温で
 15 30分間攪拌し、ベンジルプロマイド (0.30 ml) を加え、さらに30時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) で精製して、以下の物性値
 20 を有する標題化合物 (366 mg) を得た。

TLC: Rf 0.60 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.43-7.19 (m, 8H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.42 (s, 9H, Boc)。

参考例 10

1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン・二塩酸塩



5

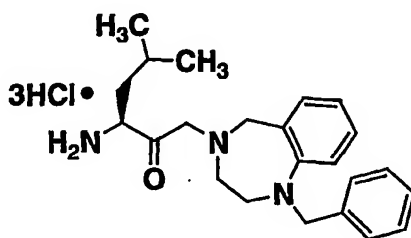
実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 9 で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 9.35 (m, 1H), 7.43-7.20 (m, 7H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 4H)。

実施例 19

(3S) - 3-アミノ-1-(1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) - 5-メチル-2-ヘプタノン・三塩酸塩



1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピンの代わりに参考例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 2 で示される方法と同様に

操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

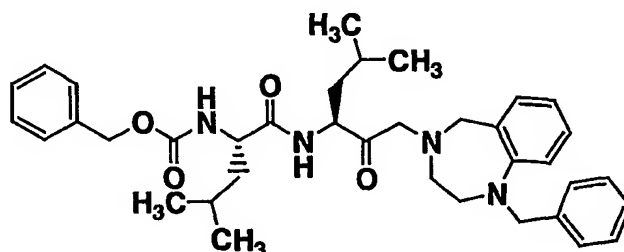
TLC : Rf 0.65 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.70 (m, 2H), 7.50-7.21 (m, 7H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80-4.20 (m, 5H), 3.40 (m, 6H), 1.90-1.50 (m, 3H), 1.00-

5 0.90 (m, 6H)。

実施例 20

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1-ベンジル-
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イ
10 ル)-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ
ペンタンアミド



参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 10 で製造した化合物を用い
て、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本
15 発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.43-6.82 (m, 14H), 6.39 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.20-5.05 (m,
3H), 4.78 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.00-2.72
(m, 4H), 1.80-1.21 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H)。

20

実施例 21 ~ 実施例 21 (3)

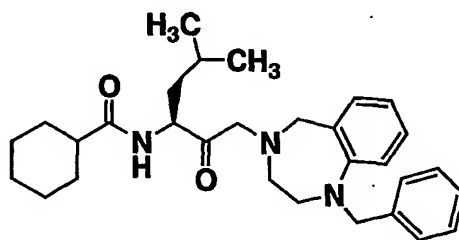
実施例 2 で製造した化合物の代わりに実施例 19 で製造した化合物、およ

び(−)−2−ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸((1R, 2S)−2−ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸)の代わりに相当するカルボン酸を用いて、実施例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5

実施例21

N−[(3S)−1−(1−ベンジル−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H−1, 4−ベンゾジアゼピン−4−イル)−5−メチル−2−オキソ−3−ヘキシル]−1−シクロヘキシルカルボキシアミド



10

TLC: Rf 0.68 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

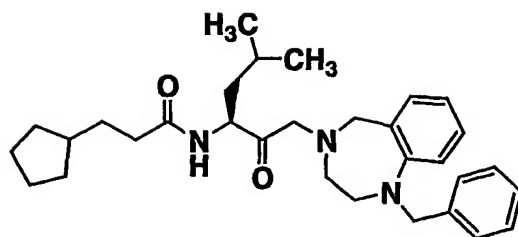
NMR (CDCl₃): δ 7.43-7.18 (m, 6H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 13H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

15

実施例21(1)

N−[(3S)−1−(1−ベンジル−2, 3, 4, 5−テトラヒドロ−1H−1, 4−ベンゾジアゼピン−4−イル)−5−メチル−2−オキソ−3−ヘキシル]−3−シクロペンチルプロパンアミド

20

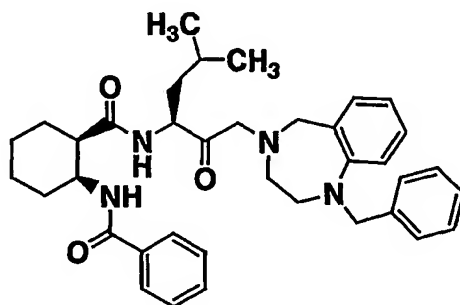


TLC : R f 0.72 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.20 (m, 6H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.99 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.48 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84-0.92 (m, 14H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

実施例 21 (2)

N- [(3S) - 1 - (1-ペンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) - 5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] - 1 - [(1R, 2S) - 2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド

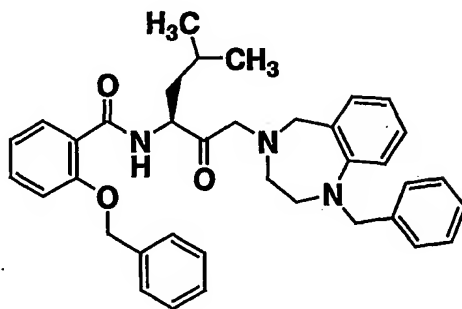


TLC : R f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80 (m, 2H), 7.75-7.05 (m, 11H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.00-2.65 (m, 5H), 2.20-1.20 (m, 11H), 1.00-0.70 (m, 6H)。

実施例 21 (3)

N-[(3S)-1-(1-ベンジル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-
5 ヘキシル]-2-ベンジルオキシベンズアミド

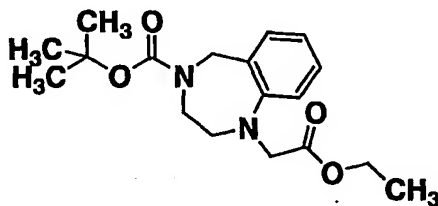


TLC: R_f 0.70 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (m, 2H), 7.60-7.02 (m, 15H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
6.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.79 (m,
10 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.43 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 17.7 Hz, 1H),
2.98-2.73 (m, 4H), 1.40-0.82 (m, 3H), 0.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.66 (d, J = 6.0 Hz,
3H).

参考例 11

15 2-(4-(t-ブトキシカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-1-イル) 酢酸エチル



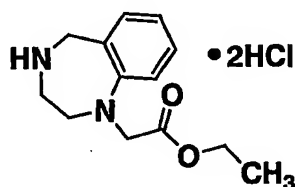
参考例 8 で製造した化合物 (2.48 g) のジメチルホルムアミド (1 m l) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (0.6 g) のジメチルホルムアミド (1 m l) 懸濁液およびプロモ酢酸エチル (1.66 m l) を加え、80℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (1.38 g) を得た。

TLC : R_f 0.68 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 7.18 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

参考例 12

15 2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル) 酢酸エチル・二塩酸塩



実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 11 で製造した化合物を用いて実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

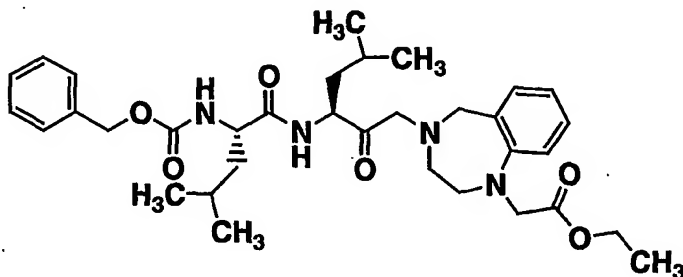
TLC : R_f 0.01 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.20 (br, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 0.6, 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22-4.03 (m,

6H), 3.42-3.18 (m, 4H), 1.21 (m, 3H)。

実施例 2 2

(2S)-N-[(3S)-1-(1-エトキシカルボニルメチル-2, 3,
5 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-5
-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルア
ミノ-4-メチルペンタンアミド



参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 1 2 で製造した化合物を用い
10 て、実施例 1 4 で示される方法と同様に操作することによって、以下の物性
値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

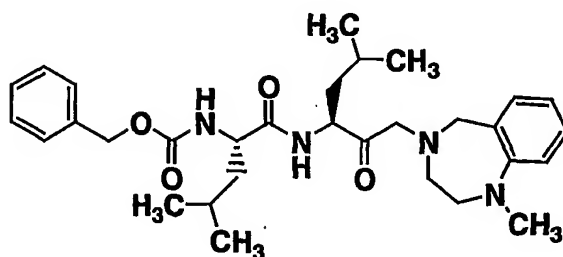
NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (s, 5H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H),
6.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.13 (m,
15 3H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (s, 2H),
3.41 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.28 (t, J = 6.9 Hz, 3H),
1.00-0.84 (m, 12H)。

実施例 2 2 (1) ~ 実施例 2 2 (4)

20 プロモ酢酸の代わりに相当するハロゲン化物を用いて、参考例 1 1 → 参考
例 1 2 → 実施例 2 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有す
る本発明化合物を得た。

実施例 2 2 (1)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-1-(1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-オキソ-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

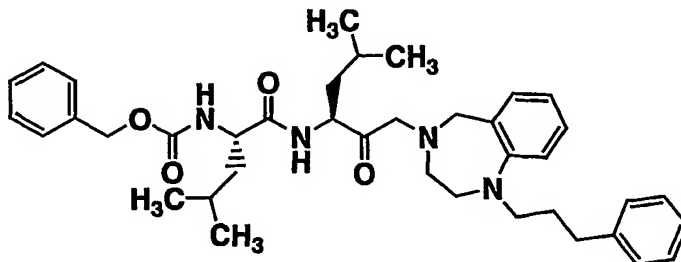


TLC : R_f 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-6.80 (m, 9H), 6.40 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.89 (s, 3H), 1.80-1.21 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H).

実施例 2 2 (2)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1-(3-フェニルプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

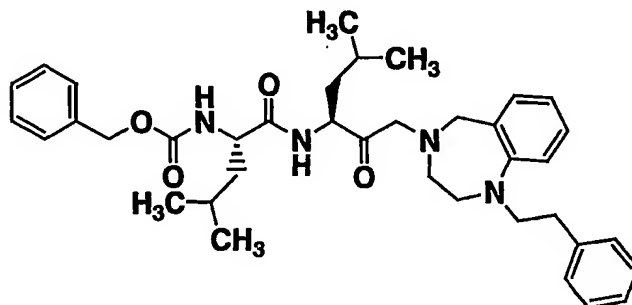


TLC : R f 0.65 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.04 (m, 12H), 6.88 (m, 2H), 6.60 and 6.44 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 5.20-5.06 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90
5 (quintet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H)。

実施例 2 2 (3)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1-フェネチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



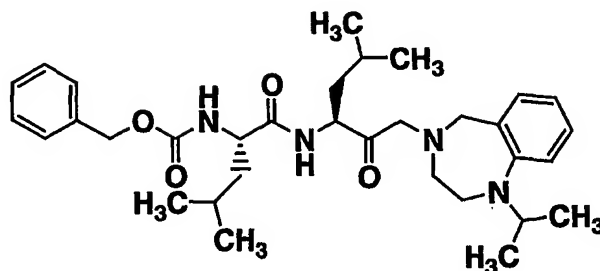
TLC : R f 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-6.80 (m, 14H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.12 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 1.75-1.30 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H)。

実施例 2 2 (4)

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-1-(1-イソプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-2

ーオキソー 3-ヘキシル] - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド

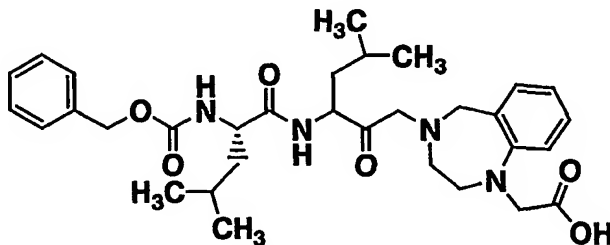


TLC : Rf 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl₃): δ 7.34 (s, 5H), 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.40 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.76-1.34 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.00-0.85 (m, 12H).

10 実施例 23

(2S) - N - [5-メチル-1-(1-カルボキシメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) - 2-オキソ-3-ヘキシル] - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

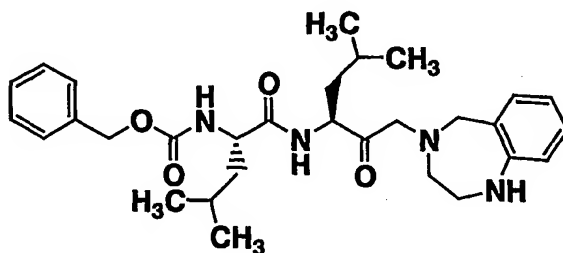
実施例 22 で製造した化合物 (550 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) - メタノール (3 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml)

を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で洗浄して、以下の物性値を有する本発明化合物(522mg)を得た。

- 5 TLC: R_f 0.50 (クロロホルム:メタノール=4:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 8.25 and 8.13 (each brd, J = 7.5 Hz, totally 1H), 7.40 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (brs, 2H), 3.69 (brs, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.70-
 10 1.30 (m, 6H), 0.92-0.70 (m, 12H)。

実施例 24

- (2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



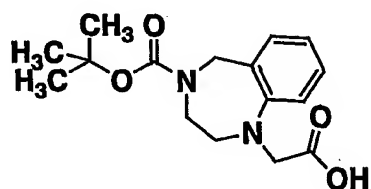
参考例7で製造した化合物の代わりに2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピンを用いて、実施例14で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);
 NMR (CDCl₃): δ 7.34 (s, 5H), 7.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.42 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (m,

3H), 4.75 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.16-3.00 (m, 4H), 1.78-1.32 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H)。

参考例 1 3

- 5 2- (4- (t-ブトキシカルボニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル) 酢酸



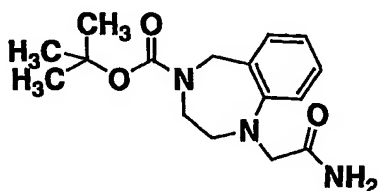
- 実施例 2 2 で製造した化合物の代わりに参考例 1 1 で製造した化合物を用いて、実施例 2 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する
10 本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.18 (酢酸エチル) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.10 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.45-1.23 (m, 9H)。

15 参考例 1 4

- 2- (4- (t-ブトキシカルボニル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル) アセトアミド



- 参考例 1 3 で製造した化合物 (400 mg) のジメチルホルムアミド
20 (5 ml) 溶液に炭酸アンモニウム (308 mg) および 2-エトキシ-1

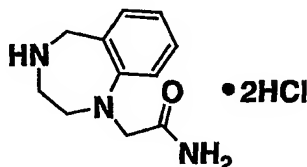
ーエトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (353 mg) を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (285 mg) を得た。

TLC : R_f 0.32 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-6.85 (m, 4H), 6.62 and 5.43 (each m, totally 2H), 4.51 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.43 (m, 9H)。

参考例 15

2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-1-イル) アセトアミド・二塩酸塩



15

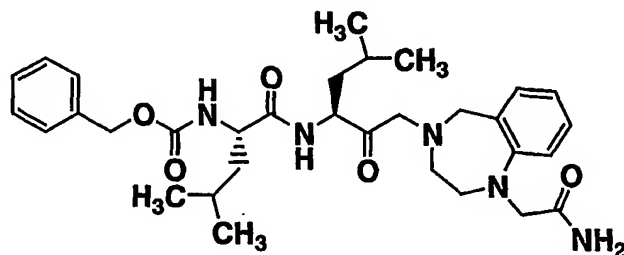
実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 14 で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

20 TLC : R_f 0.01 (クロロホルム：メタノール：酢酸=9:1:1)。

実施例 25

(2S)-N-[(3S)-1-(1-アミノカルボニルメチル-2, 3, 4,

5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



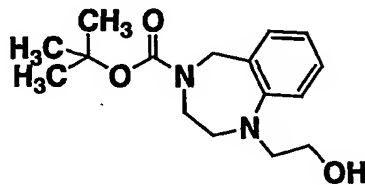
- 5 参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 15 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (m, 5H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 3H), 6.51 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.68 (brs, 1H), 5.20 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.50 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 1.80-1.38 (m, 6H), 1.05-0.87 (m, 12H)。
- 10

15 参考例 16

4-(*t*-ブトキシカルボニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン



参考例 11 で製造した化合物 (200 mg) のテトラヒドロフラン

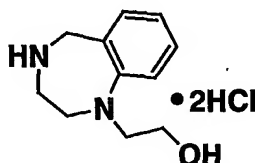
- (3 ml) 溶液に 0℃ でリチウムアルミニウム水素化物 (34 mg) のテトラヒドロフラン懸濁液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷水および 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ろ過した。ろ液を濃縮し、減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

TLC: R_f 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.20 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.42 (brs, 2H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

10 参考例 17

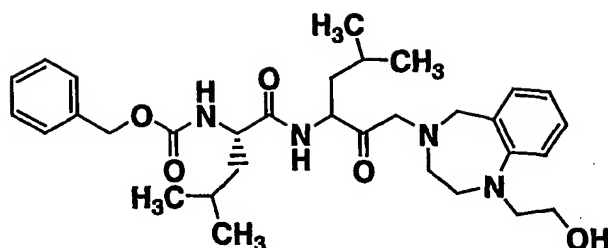
1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン・二塩酸塩



- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 16 で製造した化合物を用いて、実施例 2 で示される方法と同様に操作して、標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

実施例 26

- (2S) - N - [1 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) - 5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



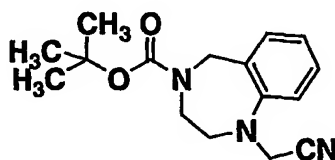
- 参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 17 で製造した化合物を用いて、(2S) -N- [(3S) -1-ブromo-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミドの代わりに (2S) -N- [1-ブromo-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミドを用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (CDCl₃): δ 7.40-6.82 (m, 9H), 6.77 and 6.44 (each brd, J = 7.8 Hz, totally 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 6H), 1.00-0.82 (m, 12H)。

15 参考例 18

4-(t-ブトキシカルボニル)-1-シアノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン



- 参考例 14 で製造した化合物 (101mg) の塩化メチレン (2ml) 溶液に 0℃ でピリジン (60 μl) および トシルクロライド (138mg) を

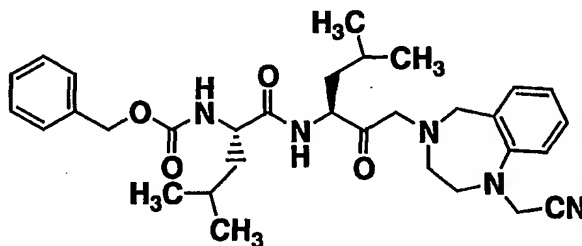
- 加え、80℃で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）で精製して、
- 5 以下の物性値を有する化合物（33mg）を得た。

TLC : R_f 0.88 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.63 (br, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

10 実施例 27

(2S)-N-[(3S)-1-(1-シアノメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



15

実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 18 で製造した化合物を用いて、実施例 2 → 実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.26 (n-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)；

- 20 NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.25 (m, 6H), 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.35 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 1.80-

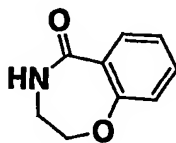
1.38 (m, 6H), 1.00-0.88 (m, 12H)。

参考例 19-A～参考例 19-B

- 4-クロマノン (5.00 g) のクロロホルム (60 ml) 溶液に氷冷下、濃硫酸 (25 ml) を加え、さらにアジ化ナトリウム (4.42 g) を 30 分間かけて加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水にあけ、炭酸カリウムでアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、以下の物性値を有する参考例 19-A で示される化合物 (3.1 g) および参考例 19-B で示される化合物 (100 mg) をそれぞれ得た。

参考例 19-A

- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾキサゼピン-5-オン



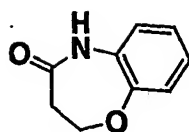
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.60 (m, 1H), 7.10-6.87 (m, 4H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H)。

20

参考例 19-B

- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾキサゼピン-4-オン

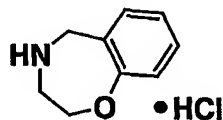


TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.97 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.14 (dt, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H)。

参考例 20 - A

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾキサゼピン・塩酸塩



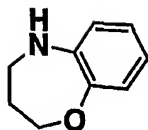
10 参考例 19 - A で製造した化合物 (3.05 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に 0℃ でリチウムアルミニウム水素化物 (2.5 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 懸濁液を加え、24 時間還流した。反応混合物に氷水および 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ろ過した。ろ液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液
15 で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶かし、氷冷下で 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (40 ml) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテル-酢酸エチル (7 : 3) 混合溶媒で洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.30 g) を得た。

20 TLC : R f 0.71 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 9.72 (m, 2H), 7.47-7.27 (m, 2H), 7.20-7.01 (m, 4H), 3.50 (m, 2H)。

参考例 20-B

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾキサゼピン



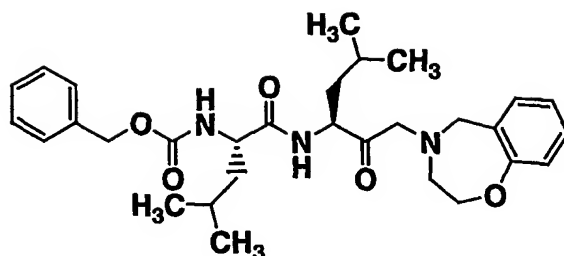
- 5 参考例 19-B で製造した化合物 (95 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にリチウムアルミニウム水素化物 (77 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 懸濁液を 0℃ で加え、2 時間還流した。反応混合物に氷水および 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ろ過した。ろ液を塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (45 mg) を得た。

TLC : R_f (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (CDCl₃) : δ 6.96 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dt, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H),
- 15 6.78 (dt, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H)。

実施例 28

- (2S) -N- [(3S) -1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-
 20 ベンゾキサゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]
 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



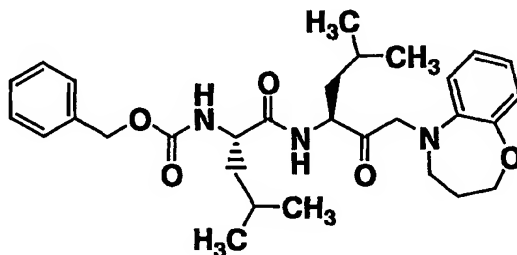
参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 20-A で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-6.95 (m, 9H), 6.34 (brd, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (brs, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.94 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.00-0.84 (m, 12H)。

10 実施例 29

(2S) - N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンゾキサゼピン - 5 - イル) - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド



15

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 20-B で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

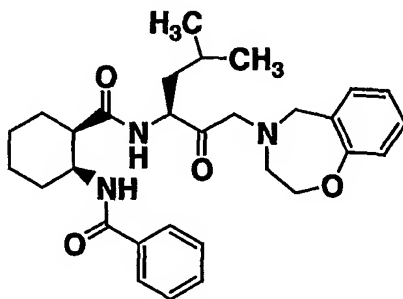
TLC : R f 0.53 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34 (s, 5H), 6.98-6.58 (m, 4H), 6.42 (brd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.23-4.05 (m, 5H), 3.38-3.19 (m, 2H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.74-1.40 (m, 6H), 1.00-0.84 (m, 12H)。

5

実施例 30

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキサゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド



10

1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピンの代わりに参考例 20-A で製造した化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

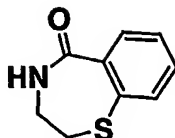
TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.77 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.30-6.95 (m, 5H), 6.15 (brd, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.40-4.22 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.91 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 11H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

20

参考例 21

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-5-オン

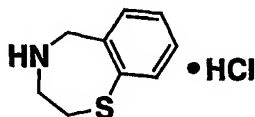


6-ヒドロキシ-1-テトラロンの代わりに3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾチイン-4-オンを用いて、参考例5で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。得られた粗生成物は、精製せずにそのまま次の反応に用いた。

TLC: R_f 0.44 (クロロホルム: メタノール=9:1)。

参考例 2 2

10 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン・塩酸塩



参考例 2 1 で製造した化合物 (820 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、水素化ホウ素 (1 M テトラヒドロフラン溶液、11.5 ml) を加え、3 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、濃縮した。残渣に 6 N 塩酸を加え、3 時間還流した。反応混合物を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物の粗生成物を得た。

TLC: R_f 0.48 (クロロホルム: メタノール: 酢酸=9:1:1);

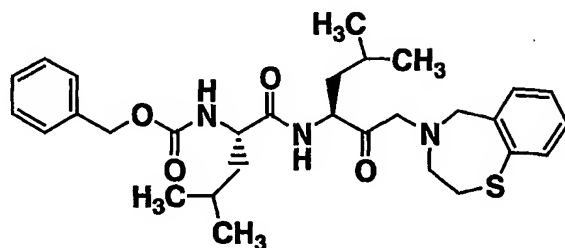
NMR (DMSO-d₆): δ 9.61 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.39 (brs, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.05 (m, 2H)。

20

実施例 3 1

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5

ーテトラヒドロー 1, 4-ベンゾチアゼピン-4-イル) -3-ヘキシル]
 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



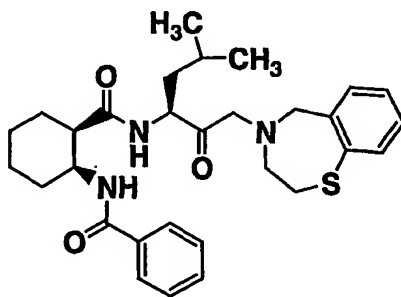
参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 22 で製造した化合物を用い
 5 て、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本
 発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.18 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.55 (m, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.15 (m, 3H), 6.38 (brd, J = 7.8 Hz,
 1H), 5.11 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 3.38 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 1.80-1.35
 10 (m, 6H), 1.05-0.87 (m, 12H)。

実施例 31 (1)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒ
 ドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1
 15 R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド



1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピンの代わりに参考例 2

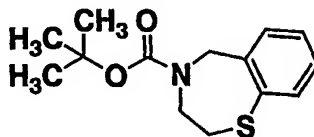
2で製造した化合物を用いて、実施例1→実施例2→実施例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.54 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.76 (m, 2H), 7.60-7.32 (m, 4H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.10 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 2.10-1.21 (m, 11H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

参考例 2 3

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン



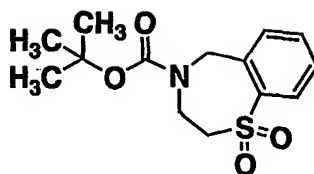
(1R, 2S)-2-アミノシクロヘキシルメチルアルコールの代わりに参考例22で製造した化合物を用いて、参考例2で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC: R_f 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1);

NMR (CDCl₃): δ 7.60-7.12 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.45 (m, 9H)。

参考例 2 4

20 4-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオキシド

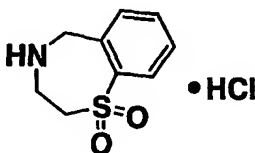


- 参考例 2 3 で製造した化合物 (140 mg) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に 0℃で 3-クロロホルム過安息香酸 (400 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、有機層を水、
- 5 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (190 mg) を得た。

- TLC : R_f 0.27 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;
- 10 NMR (CDCl₃) : δ 8.09 (m, 1H), 7.61-7.35 (m, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

参考例 2 5

- 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-1, 1-ジオキシド・塩酸塩
- 15

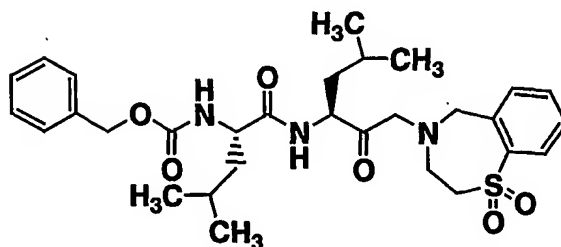


- 実施例 1 で製造した化合物の代わりに参考例 2 4 で製造した化合物を用いて実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。
- 20 TLC : R_f 0.57 (クロロホルム：メタノール：酢酸エチル = 9 : 1 : 1) ;
- NMR (DMSO-d₆) : δ 9.79 (m, 1H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85-7.67 (m, 3H),

4.58 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 2H)。

実施例 3 2

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



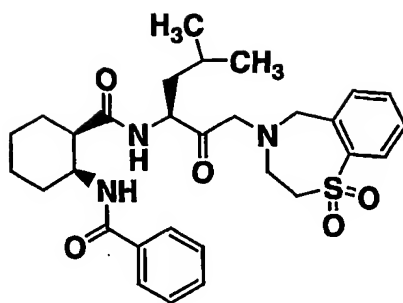
参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 2 5 で製造した化合物を用いて、実施例 1 4 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.35 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.15-5.00 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.39 (brs, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 1.80-1.38 (m, 6H), 1.01-0.84 (m, 12H)。

実施例 3 2 (1)

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド



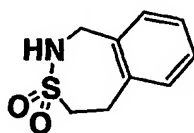
1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピンの代わりに参考例 2
5で製造した化合物を用いて、実施例 1→実施例 2→実施例 3で示される方
法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.08 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.55-7.40 (m,
5H), 7.24 (m, 1H), 7.11 (brd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (q, J =
8.1 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.41-3.22 (m, 4H), 2.80 (q, J = 5.1 Hz,
1H), 2.10-1.21 (m, 11H), 0.83-0.74 (m, 6H)。

10

参考例 2 6

1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3, 2-ベンゾチアゼピン-3, 3-ジオ
キシド



- 15 2-フェニルエタンスルホンアミド (3.62 g) のメタンスルホン酸
(20 ml) - 酢酸 (5 ml) 溶液にトリオキサン (582 mg) のトリフ
ルオロ酢酸 (3 ml) を加え、35℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を
加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲ
20 ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で

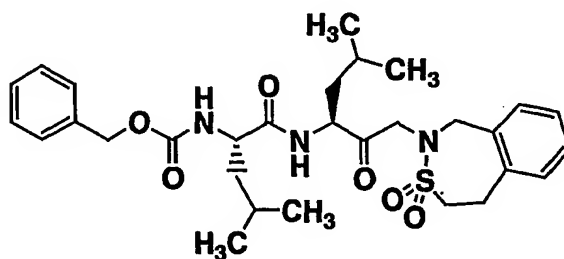
精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.78 g) を得た。

TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 4H), 4.42-4.20 (br, 3H), 3.20-3.05 (br, 4H)。

5 実施例 33

(2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(3,3-ジオキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾチアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド



10

参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 26 で製造した化合物を用いて、実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

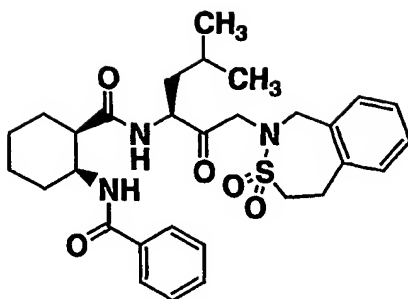
TLC : R_f 0.70 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.42-7.13 (m, 9H), 6.33 (brd, J = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.82-4.30 (br, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.03-3.70 (br, 2H), 3.40-3.00 (m, 4H), 1.80-1.30 (m, 6H), 1.05-0.83 (m, 12H)。

実施例 33 (1)

20 N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(3,3-ジオキソ-1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾチアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R,2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カル

ボキシアミド



1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピンの代わりに参考例2
6で製造した化合物を用いて、実施例1→実施例2→実施例3で示される方
5 法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

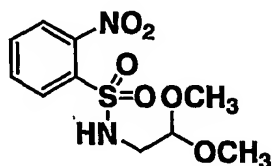
TLC : R f 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83-7.70 (m, 3H), 7.57-7.10 (m,
7H), 4.60-4.12 (m, 4H), 3.90-3.50 (m, 2H), 3.40-3.07 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.11-
1.08

10 (m, 11H), 0.67 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

参考例 27

2- (2, 2-ジメトキシエチルアミノスルホニル) ニトロベンゼン



15 -78℃で2, 2-ジメトキシエチルアミン (2.61 g) の塩化メチレン
(100 ml) 溶液に2-ニトロフェニルスルホニルクロライド (5.0 g) お
よびジイソプロピルエチルアミン (5 ml) を滴下し、室温で反応混合物を
10分間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。

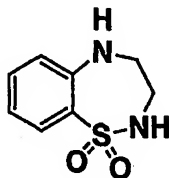
有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 8.20-8.10 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 5.65-5.50 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.23 and 3.20 (each d, J = 5.4 Hz, each 1H)。

参考例 28

2H, 3H, 4H, 5H-ベンゾ[f]1, 2, 5-チアジアゼピン-1,
10 1-ジオン

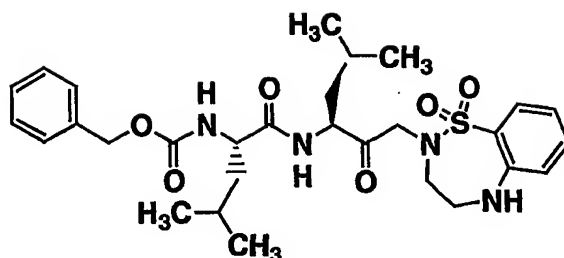


亜鉛 (28.5 g) および酢酸 (100 ml) の混合物に参考例 27 で製造した化合物 (6.6 g) を加え、混合物を 80℃ で 3 時間攪拌した。混合物ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をクロロホルムで洗浄し、以下の物性値を有する標題
15 化合物 (1.10 g) を得た。

TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)。

実施例 34

(2S)-N-[(3S)-1-(1,1-ジオキソ(3H, 4H, 5H-ベン
20 ンゾ[f]1, 2, 5-チアジアゼピン-2-イル))-5-メチル-2-オ
キソ-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ
ペンタンアミド



参考例 7 で製造した化合物の代わりに参考例 28 で製造した化合物を用いて実施例 14 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 7.79 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 6H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.40 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.35 (br, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.15 and 3.82 (each d, J = 7.8 Hz, each 1H), 3.80-3.35 (m, 4H), 1.80-1.38 (m, 6H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 12H)。

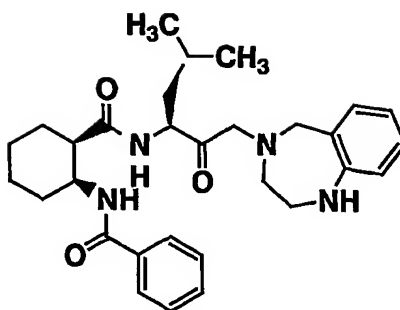
10

実施例 35 ~ 実施例 35 (3)

相当する化合物を用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 と同様の方法に従って、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 実施例 35

N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]-(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボキシアミド

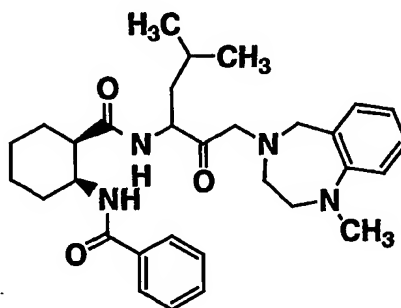


TLC : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.84 and 7.76 (each d, totally 2H), 7.58-7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.15-6.99 (m, 2H), 6.85-6.70 (m, 2H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H),
 5 4.38-4.20 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.18-2.90 (m, 4H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.10-1.20 (m, 11H), 0.92-0.70 (m, 6H)。

実施例 35 (1)

N- [5-メチル-2-オキソ-1-(1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル]
 10 - (1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボキサミド

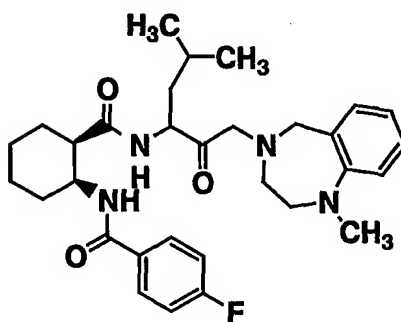


TLC : R f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.86-7.73 (m, 2H), 7.58-7.17 (m, 5H), 7.10-7.01 (m, 1H),
 15 6.94-6.80 (m, 2H), 6.21-6.11 (m, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 7H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.20-1.23 (m, 11H), 1.05-0.73 (m, 6H)。

実施例 35 (2)

N-〔5-メチル-2-オキソ-1-(1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-3-ヘキシル〕
 5 - (1R, 2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシルカルボキシアミド

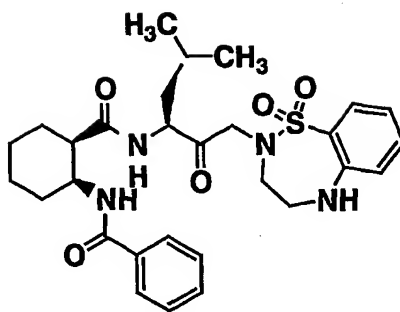


TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90-7.72 (m, 2H), 7.54 and 7.33 (each brd, J = 7.8 Hz, total
 10 1H), 7.29-7.17 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.96-6.80 (m, 2H), 6.17 and 6.12 (each
 brd, J = 7.8 Hz, total 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H),
 3.43-3.32 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 7H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.13-1.20 (m, 11H), 1.08-
 0.73 (m, 6H).

15 実施例 35 (3)

N-〔(3S)-1-(1,1-ジオキソ(3H, 4H, 5H-ベンゾ[f]
 1, 2, 5-チアジアゼピン-2-イル))-5-メチル-2-オキソ-3-
 ヘキシル〕-(1R, 2S)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボ
 キシアミド



1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンズアゼピンの代わりに参考例28で製造した化合物を用いて、実施例1→実施例2→実施例3で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.52 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.85-7.73 (m, 3H), 7.58-7.23 (m, 4H) 7.13 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.42- 4.23 (m, 2H), 4.15 and 3.92 (each d, J = 18.0 Hz, each 1H), 3.82-3.38 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.20-1.21 (m, 11H), 0.82 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

10

[製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- | | | |
|----|---|-------------|
| 15 | ・ N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-ベンズアミドシクロヘキシル] カルボキシアミド | 5.0 g |
| | ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) | 0.2 g |
| 20 | ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) | 0.1 g |
| | ・ 微結晶セルロース | 4.7 g |

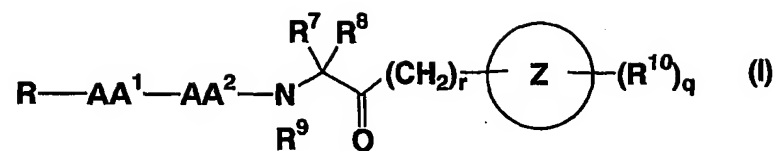
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- | | | |
|----|---|--------------|
| 5 | ・ N- [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラ
ヒドロ - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1 R,
2 S) - 2 - ベンズアミドシクロヘキシル] カルボキシアミド | 2.0 g |
| | ・ マンニトール | 20 g |
| 10 | ・ 蒸留水 | 500 ml |

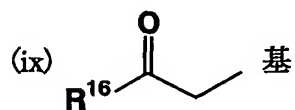
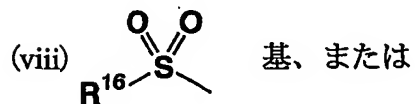
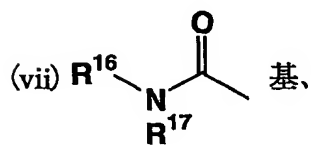
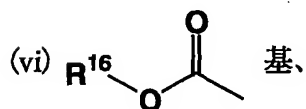
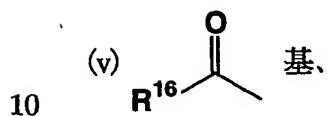
請求の範囲

1. 一般式 (I)



[式中、Rは、

- 5 (i)水素原子、
 (ii)C 1～8アルキル基、
 (iii)C y c A基、
 (iv)ハロゲン原子、C y c A基、ニトロ基、トリフルオロメチル基およびシア
 ノ基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、



を表わし、

Cyc Aは、単環、二環もしくは三環式のC 3～15炭素環、または単環、二環もしくは三環式の1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する3～15員の複素環を表わし、

5 R¹⁶ は、

- (1) C 1～8アルキル基、
- (2) C 2～8アルケニル基、
- (3) C 2～8アルキニル基、
- (4) Cyc A基、または

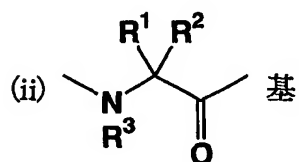
10 (5) ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、Cyc A基、NR¹⁸R¹⁹基および-NHC(O)-Cyc A基から選ばれる基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基またはC 2～8アルキニル基を表わし、

R¹⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アル

15 キル基を表わし、

AA¹ は、

(i) 単結合、または



(基中、R¹ およびR² は、それぞれ同じかもしくは異なって、

20 (i) 水素原子、

(ii) C 1～8アルキル基、

(iii) Cyc A基、または

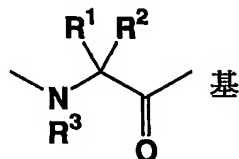
(iv) 以下の(1)～(8)から選択される1～5個の基によって置換されたC

1～8アルキル基を表わし：

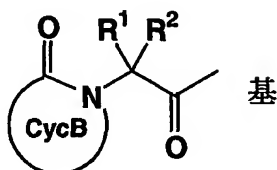
- (1) $-NR^{21}R^{22}$ 基、
- (2) $-OR^{23}$ 基、
- (3) $-SR^{24}$ 基、
- 5 (4) $-COR^{25}$ 基、
- (5) $-NR^{26}CONR^{21}R^{22}$ 基、
- (6) グアニジノ基、
- (7) CycA基、
- (8) $-NR^{26}SO_2R^{21}$ 基；あるいは
- 10 R^1 と R^2 は、一緒になってC 2～8アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。）を表わし、
- R^{20} は、水素原子、C 1～4アルキル基、 $-COO-$ （C 1～4アルキル）
- 15 基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} および R^{26} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- 20 R^{25} は、C 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{21}R^{22}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{23}$ 基（基中、 R^{23} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
- R^3 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によっ
- 25 て置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは
- R^3 は、 R^1 と一緒になって、C 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つ

は酸素原子、硫黄原子または $-NR^{20}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{21}R^{22}$ 基または $-OR^{23}$ 基によって置換されていてもよい。)を表わす。)を表わすか、あるいは
 AA^1 が

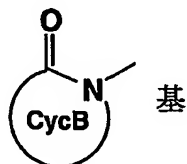
5



を表わすとき、Rと一緒に、

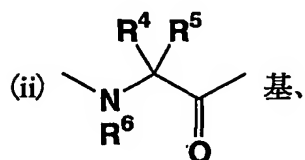


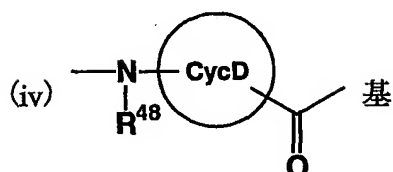
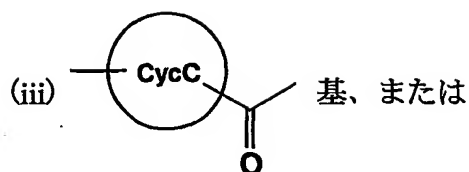
(基中、



10 は、5～12員の単環もしくは二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基を表わし、
 AA^2 は、

(i)単結合、





(基中、 R^4 および R^5 は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(1) 水素原子、

5 (2) C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) C y c A 基、または

(4) 以下の (a) ~ (h) から選ばれる 1 ~ 5 個の基によって置換された

C 1 ~ 8 アルキル基を表わし：

(a) $-NR^{41}R^{42}$ 基、

10 (b) $-OR^{43}$ 基、

(c) $-SR^{44}$ 基、

(d) $-COR^{45}$ 基、

(e) $-NR^{46}CONR^{41}R^{42}$ 基、

(f) グアニジノ基、

15 (g) C y c A 基、

(h) $-NR^{46}SO_2R^{41}$ 基；あるいは

R^4 と R^5 は、一緒になって C 2 ~ 8 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{40}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{41}R^{42}$ 基または $-OR^{43}$ 基によって置換されていてもよい。) を

20 表わし、

R^{40} は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COO-$ (C 1 ~ 4 アルキル)

基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴ およびR⁴⁶ は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換
5 されたC 1～4アルキル基を表わし、

R⁴⁵ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、-NR⁴¹R⁴² 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、-OR⁴³ 基（基中、R⁴³ は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

10 R⁶ は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

R⁶ は、R⁴ と一緒になってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR⁴⁰-基に置き換わってもよく、該アルキレンは-NR⁴¹R⁴² 基または-OR⁴³ 基によって置換されていてもよい。）を

15 表わし、

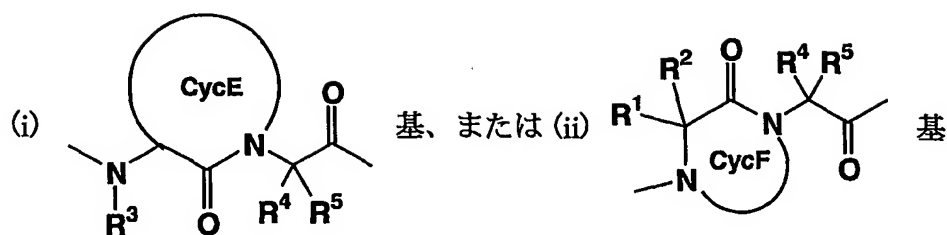
R⁴⁸ は、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基もしくはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わすか、またはAA¹が単結合のとき、Rと一緒になってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または-NR⁴⁷-基（基中、R⁴⁷ 基は水素原子またはC 1～

20 4アルキル基を表わす。）に置き換わってもよい。）を表わし、

Cyc Cは、3～17員の単環または二環式複素環を表わし、

Cyc Dは、C 3～14の単環もしくは二環式炭素環、または3～14員の単環もしくは二環式複素環を表わす。）を表わすか、あるいは、

AA²は、AA¹ と一緒になって、



(基中、C y c Eは4～18員の単環または二環式複素環を表わし、

C y c Fは5～8員の単環式複素環を表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

5 R⁷ およびR⁸ は、それぞれ同じかもしくは異なって、

(i)水素原子、

(ii)C 1～8アルキル基、

(iii)C y c A基、または

(iv)以下の(1)～(8)から選ばれる1～5個の基によって置換されたC 1

10 ～8アルキル基を表わし：

(1) -NR⁶¹R⁶² 基、

(2) -OR⁶³ 基、

(3) -SR⁶⁴ 基、

(4) -COR⁶⁵ 基、

15 (5) -NR⁶⁶CONR⁶¹R⁶² 基、

(6) グアニジノ基、

(7) C y c A基、

(8) -NR⁶⁶SO₂R⁶¹ 基；あるいは

R⁷ とR⁸ は、一緒になってC 2～8アルキレン基(基中の炭素原子の一つは

20 酸素原子、硫黄原子または-NR⁶⁰-基に置き換わってもよく、該アルキレンは-NR⁶¹R⁶² 基または-OR⁶³ 基によって置換されていてもよい。)を表わし、

R⁶⁰は、水素原子、C 1～4アルキル基、-COO- (C 1～4アルキル)

基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

- R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} および R^{66} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

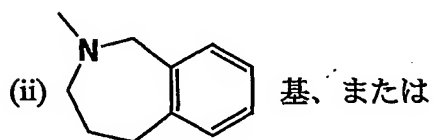
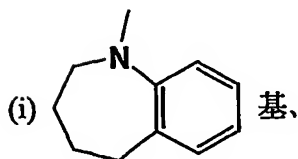
R^{65} は、C 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{61}R^{62}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{63}$ 基（基中、 R^{63} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

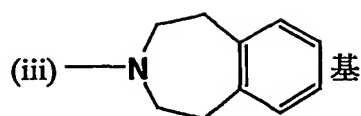
- 10 R^9 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わすか、あるいは

R^9 は R^7 と一緒になってC 2～6アルキレン基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{60}-$ 基に置き換わってもよく、該アルキレンは $-NR^{61}R^{62}$ 基または $-OR^{63}$ 基によって置換されていてもよい。）を表

- 15 わし、

r は、1～4の整数を表わし、





(i)、(ii)および(iii)に示される環中、一つまたは二つの飽和炭素原子は

(1) 酸素原子、

(2) $-S(O)_s-$ 基、または

5 (3) $-NR^{83}-$ 基

(基中、s は、0 または 1 ~ 2 の整数を表わし、

R^{83} は、

(a) 水素原子、

(b) C 1 ~ 8 アルキル基、

10 (c) Cyc A 基、または

(d) Cyc A 基、グアニジノ基、 $-COR^{68}$ 基、 $-NR^{69}R^{70}$ 基、 $-OR^{69}$ 基、シアノ基および $-P(O)(OR^{75})_2$ 基から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基を表わし、

R^{68} は、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

15

R^{69} および R^{70} は、それぞれ同じかもしくは異なって水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

R^{75} は、水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基または 1 ~ 5 個のフェニル基、シアノ基またはハロゲン原子によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) に置き換わってもよく、(i)、(ii)および(iii)に示される環は C 5 ~ 8 炭素環または 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子および / または 1 個の硫黄原子を含有する 5 ~ 8 員複素環と縮合してもよい。) を表わし、

20 q は、0 または 1 ~ 5 の整数を表わし、

25 R^{10} は、

- (i) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (ii) C 2 ~ 8 アルケニル基、
- (iii) C 2 ~ 8 アルキニル基、
- (iv) ハロゲン原子、
- 5 (v) C y c A 基、
- (vi) -COR⁷¹ 基、
- (vii) -NR⁷²R⁷³ 基、
- (viii) -OR⁷⁴ 基、または
- (ix) 以下の<1>~<7>:
- 10 <1> C y c A 基、
- <2> グアニジノ基、
- <3> -COR⁷¹ 基、
- <4> -NR⁷²R⁷³ 基、
- <5> -OR⁷⁴ 基、
- 15 <6> シアノ基および
- <7> -P(O)(OR⁸²)₂ 基 (基中、R⁸²は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基または1 ~ 5 個のフェニル基、シアノ基またはハロゲン原子によって置換されたC 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) から選択される1 ~ 5 個の基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、C 2 ~ 8 アルケニル基または
- 20 C 2 ~ 8 アルキニル基を表わし、
- R⁷¹は、
- (1) C 1 ~ 8 アルキル基、
- (2) C y c A 基、
- (3) -NR⁷²R⁷³ 基、
- 25 (4) -OR⁷⁴ 基、または
- (5) C y c A 基によって置換されたC 1 ~ 8 アルキル基を表わし、

R^{72} および R^{73} は、それぞれ同じかもしくは異なって、

- (1) 水素原子、
- (2) C 1～8アルキル基、
- (3) Cyc A基、または
- 5 (4) 以下の(a)～(f)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：

- (a) Cyc A基、
- (b) グアニジノ基、
- (c) $-NR^{77}R^{78}$ 基（基中、 R^{77} および R^{78} は、それぞれ同じかもしくは
- 10 異なって、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、

- (d) $-OR^{77}$ 基（基中、 R^{77} は前記と同じ意味を表わす。）、
- (e) $-COR^{76}$ 基（基中、 R^{76} はC 1～4アルキル基、フェニル基、 $-NR^{77}R^{78}$ 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-OR^{77}$ 基
- 15 （基中、 R^{77} は前記と同じ意味を表わす。）またはフェニル基によって置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）および

(f) シアノ基；

R^{74} は、

- (1) 水素原子、
- 20 (2) C 1～8アルキル基、
- (3) Cyc A基、または
- (4) 以下の(a)～(h)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基（基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{84}$ 基に置き換わってもよい。）を表わす：

- 25 (a) Cyc A基、
- (b) グアニジノ基、

(c) $-SiR^{79}R^{80}R^{81}$ 基 (基中、 R^{79} 、 R^{80} 、 R^{81} はそれぞれ同じかもしくは異なって、C1～8アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。)、

(d) $-NR^{77}R^{78}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

5 (e) $-OR^{77}$ 基 (基中、 R^{77} は前記と同じ意味を表わす。)、

(f) $-COR^{76}$ 基 (基中、 R^{76} は前記と同じ意味を表わす。)、

(g) シアノ基、

(h) $-P(O)(OR^{82})_2$ 基 (基中の記号は前記と同じ意味を表わす。);

ただし、 R 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{16} 、 R^{71} 、 R^{72} 、

10 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{83} 基中のCycA基は、それぞれ同じかもしくは異なっているてもよく、さらにCycA、CycB、CycC、CycD、CycEおよびCycFは、それぞれ独立して1～5個の R^{27} 基によって置換されているてもよい:

R^{27} は、

15 (1) C1～8アルキル基、

(2) ハロゲン原子、

(3) $-NR^{11}R^{12}$ 基、

(4) $-OR^{13}$ 基、

(5) C5～10の単環もしくは二環式炭素環、

20 (6) ニトロ基、

(7) トリフルオロメチル基、

(8) シアノ基、

(9) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

(10) $-SR^{14}$ 基、

25 (11) $-COR^{15}$ 基、

(12) オキソ基、

- (13) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基、
 (14) $-\text{OCF}_3$ 基、または
 (15) 以下の (a) ~ (m) から選択される 1 ~ 5 個の基によって置換された C 1 ~ 8 アルキル基：
- 5 (a) ハロゲン原子、
 (b) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基、
 (c) $-\text{OR}^{13}$ 基、
 (d) C 5 ~ 10 の単環もしくは二環式炭素環、
 (e) ニトロ基、
- 10 (f) トリフルオロメチル基、
 (g) シアノ基、
 (h) 5 ~ 10 員の単環もしくは二環式複素環、
 (j) $-\text{SR}^{14}$ 基、
 (k) $-\text{COR}^{15}$ 基、
- 15 (l) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基、
 (m) $-\text{OCF}_3$ 基；
- (基中、 R^{11} および R^{12} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-\text{COO}-$ (C 1 ~ 4 アルキル) 基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、
- 20 R^{13} および R^{14} は、それぞれ同じかもしくは異なって、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、
- R^{15} は、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 基 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{OR}^{13}$ 基 (基中、 R^{13} は前記と同じ意味を表わす。) またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)]
- 25

で示されるベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

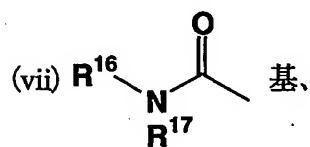
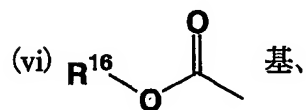
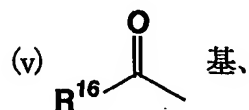
2. Rが、

(i)水素原子、

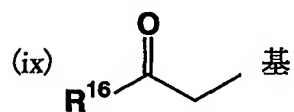
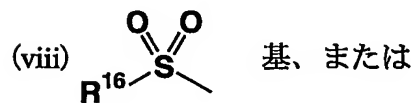
5 (ii)C 1～8アルキル基、

(iii)C y c A基、

(iv)C y c A基またはニトロ基によって置換されたC 1～8アルキル基、



10



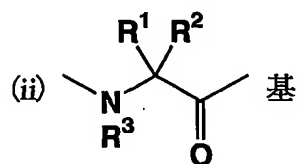
を表わし、

R¹⁶ が、

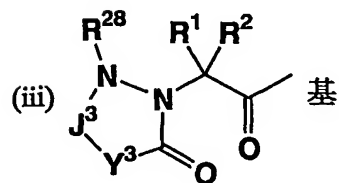
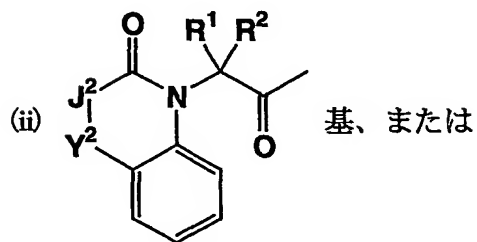
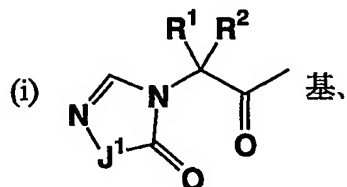
15 (1) C 1～8アルキル基、

(2) C 2～8アルケニル基、

- (3) C₂～8アルキニル基、
 (4) CycA基、
 (5) CycA基または-NHC(O)-CycA基によって置換されたC₁～8アルキル基、
 5 (6) CycA基によって置換されたC₂～8アルケニル基、または
 (7) CycA基によって置換されたC₂～8アルキニル基を表わし、
 AA¹が、
 (i) 単結合、

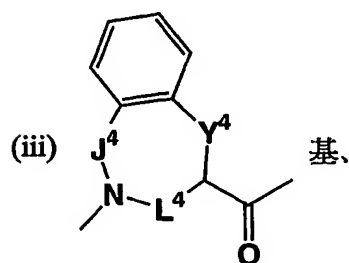
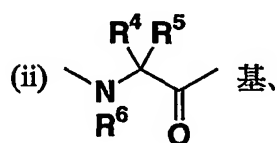


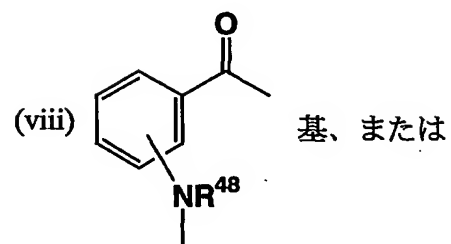
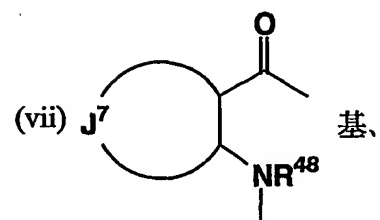
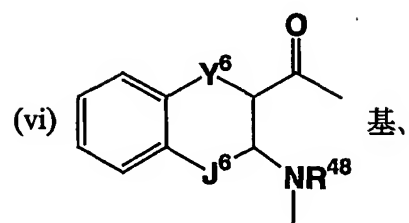
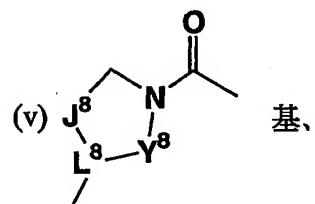
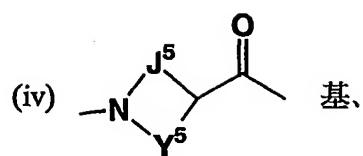
- 10 またはRと一緒にあって



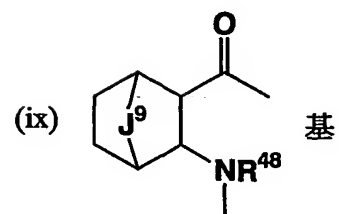
(基中、 J^1 は酸素原子、硫黄原子、 $-NR^{29}-$ 基 (基中、 R^{29} は水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わす。)、 $C1\sim3$ アルキレン基または $C2\sim3$ アルケニレン基を表わし、

- 5 J^2 が単結合または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 Y^2 が $-N=CH-$ 基、 $-CH=N-$ 基または $C1\sim2$ アルキレン基を表わし、
 J^3 がカルボニル基または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、
 Y^3 が $C1\sim3$ アルキレン基、酸素原子または $-NR^{29}-$ 基 (基中、 R^{29} は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、
- 10 R^{28} が水素原子、 $C1\sim4$ アルキル基、 $CycA$ 基または $CycA$ 基によって置換された $C1\sim4$ アルキル基を表わすか、または
 R^{28} が R^1 と一緒になって $C2\sim4$ アルキレン基を表わし、
その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わし、
それぞれの環は1～5個の R^{27} によって置換されていてもよい。) を表わし、
- 15 AA^2 基が、
(i)単結合、





5



(基中、 J^4 、 Y^4 、 L^4 は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし (ただし、 J^4 、 Y^4 、 L^4 が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

J^5 が C 1～6 アルキレン基を表わし、

- 5 Y^5 が単結合、C 1～3 アルキレン基または $-NR^{67}$ -基 (基中、 R^{67} は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、

J^8 が C 1～5 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子に置き換わってもよい。) を表わし、

- 10 Y^8 が単結合または C 1～4 アルキレン基を表わし、

L^8 が $-N$ -基、または $-CH$ -基を表わし、

J^6 および Y^6 が、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1～3 アルキレン基を表わし (ただし、 J^6 および Y^6 が同時に単結合を表わすことはないものとする。)、

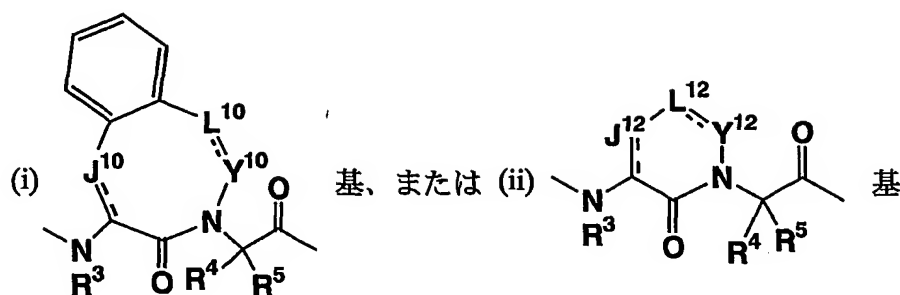
- 15 J^7 が C 1～6 アルキレン基 (基中の炭素原子の一つは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}$ -基 (基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。) に置き換わってもよい。) を表わし、

J^9 が C 1～3 アルキレン基、酸素原子、硫黄原子または $-NR^{67}$ -基 (基中、 R^{67} は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

- 20 それぞれの環は 1～5 個の R^{27} によって置換されていてもよい。)

であるか、

AA^2 が、 AA^1 と一緒になって、



(基中、

は単結合または二重結合を表わし、

- 5 J¹⁰ および Y¹⁰ は、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1 ~ 3 アルキレン基を表わし、

L¹⁰ は、単結合、C 1 ~ 3 アルキレン基、-NR⁵⁷-基 (基中、R⁵⁷ は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基またはフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、-N=基、酸素原子または -S (O) p

- 10 -基 (基中、p は 0 または 1 ~ 2 の整数を表わす。) を表わし、

J¹² および Y¹² が、それぞれ同じかもしくは異なって、単結合または C 1 ~ 3 アルキレン基を表わし、

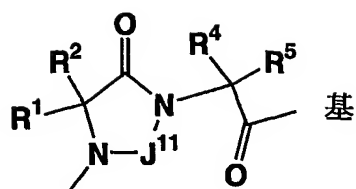
L¹² が C 1 ~ 3 アルキレン基、-NR⁵⁷-基 (基中、R⁵⁷ は前記と同じ意味を表わす。)、-N=基、=N-基、酸素原子または -S (O) p -基 (基中、

- 15 p は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

その他の記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) であり、

それぞれの環は 1 ~ 5 個の R²⁷ によって置換されていてもよく、

AA² と AA¹ が一緒になって、



(基中、 J^{11} はカルボニル基またはC 2～4アルキレン基を表わし、その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)であり、

Cyc A基中の R^{27} が、

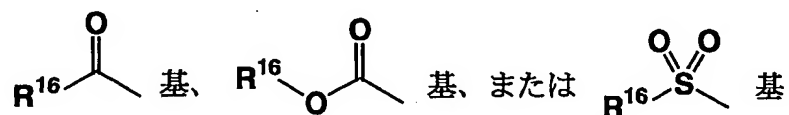
- 5 (1) C 1～8アルキル基、
- (2) ハロゲン原子、
- (3) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (4) $-OR^{13}$ 基、
- (5) フェニル基、
- 10 (6) ニトロ基、
- (7) トリフルオロメチル基、
- (8) シアノ基、
- (9) テトラゾール基、
- (10) $-SR^{14}$ 基、
- 15 (11) $-COR^{15}$ 基、
- (12) オキソ基、または
- (13) 以下の(a)～(k)から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基を表わし：
- (a) ハロゲン原子、
- 20 (b) $-NR^{11}R^{12}$ 基、
- (c) $-OR^{13}$ 基、
- (d) フェニル基、
- (e) ニトロ基、
- (f) トリフルオロメチル基、

- (g) シアノ基、
 (h) テトラゾール基、
 (j) $-SR^{14}$ 基、
 (k) $-COR^{15}$ 基
- 5 (基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
 R^{10} が、
 (i) C1~8アルキル基、
 (ii) CycA基、
 (iii) $-COR^{71}$ 基、または
- 10 (iv) CycA基、グアニジノ基、 $-COR^{71}$ 基、 $-NR^{72}R^{73}$ 基または $-OR^{74}$ によって置換されたC1~8アルキル基
 (基中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)

である請求の範囲1に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

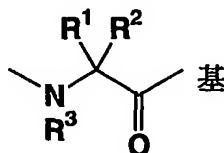
15

3. R が、C1~8アルキル基、CycA基もしくはニトロ基によって置換されたC1~8アルキル基、



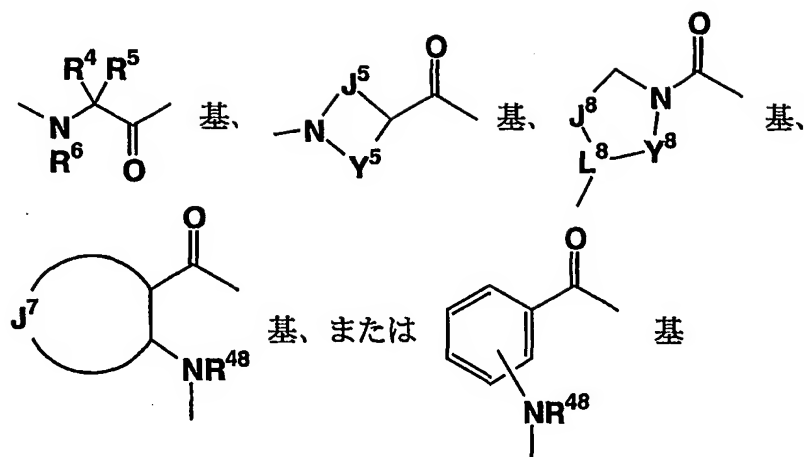
であり、

- 20 AA^1 が、単結合、または



であり、

AA² が、単結合、

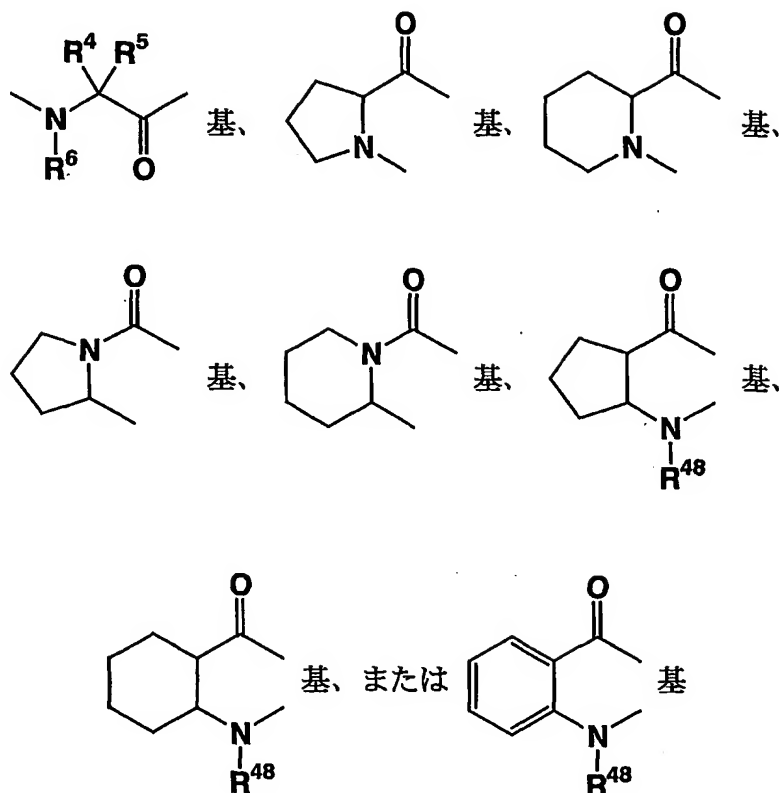


である請求の範囲 2 に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性
5 塩。

4. R¹⁶ が、C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基、C 2～8 アルキニル基、Cyc A 基、または Cyc A 基によって置換された C 1～8 アルキル基、C 2～8 アルケニル基もしくは C 2～8 アルキニル基であり、Cyc A 基が、単環もしくは二環式の C 5～10 の炭素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環、または単環もしくは二環式の 1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有する 5～10 員の複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和した環であり、
- 10 R¹ が、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、または NH₂ 基、C 1～4 アルコキシ基、SH 基、SCH₃ 基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH 基、CONH₂ 基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換された C 1～8 アルキル基であり、かつ R² が水素原子であるか、あるいは R¹ と R² が一緒になって C 3～6 アルキレン基を表わし、
- 15 R³ が、水素原子または C 1～4 アルキル基であるか、あるいは R³ と R¹ が

一緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、

AA²が、単結合、



5

を表わし、

R⁴が、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1～4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドール
 10 で置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR⁵が水素原子であるか、あるいはR⁴とR⁵が一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、

R⁶が、水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR⁶とR⁴が一緒になってC 2～4アルキレン基を表わし、

R⁴⁸が、水素原子またはC 1～4アルキル基であり、

15 R⁷が、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはNH₂基、C 1

～4アルコキシ基、SH基、SCH₃基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、COOH基、CONH₂基、グアニジノ基、イミダゾールもしくはインドールで置換されたC 1～8アルキル基であり、かつR⁸が水素原子であるか、あるいはR⁷とR⁸が、一緒になってC 3～6アルキレン基を表わし、

- 5 R⁹が、水素原子またはC 1～4アルキル基であるか、あるいはR⁹とR⁷が一緒になってC 2～4アルキレン基を表わす請求の範囲3に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

5. R¹⁶が、ハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、
10 およびNR¹⁸R¹⁹から選択される基によって置換されたC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基である請求の範囲1に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

6. R¹⁶が、(1) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基、または
15 (2) 1～5個の置換基R²⁷を有するCycA基で置換されているC 1～8アルキル基、C 2～8アルケニル基、またはC 2～8アルキニル基
(ただし、(1)、(2)中のR²⁷基のうち少なくとも1個は、

(i) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、

(ii) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

- 20 (iii) -SO₂R¹⁵基、(iv) -OCF₃基、および

(v) (a) ハロゲン原子、(b) -NR¹¹R¹²基、(c) -OR¹³基、(d) C 5～10の単環もしくは二環式炭素環、(e) ニトロ基、(f) トリフルオロメチル基、(g) シアノ基、(h) 5～10員の単環もしくは二環式複素環、

- (j) -SR¹⁴基、(k) -COR¹⁵基、(l) -SO₂R¹⁵基および (m)
25 -OCF₃基から選択される1～5個の基によって置換されたC 1～8アルキル基 (ただし、少なくとも1個はC 5～10の単環もしくは二環式炭素環、

5～10員の単環もしくは二環式複素環、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 基および $-\text{OCF}_3$ 基から選択される基である。)から選択される基である。)である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

- 5 7. AA^1 が、単結合であり、 R^{48} とRが一緒になって表わす基が、C2～6アルキレン基（基中の炭素原子のひとつは $-\text{NR}^{47}-$ 基（基中、 R^{47} は請求の範囲1と同じ意味を表わす。）、酸素原子または硫黄原子に置き換わってもよい。）である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

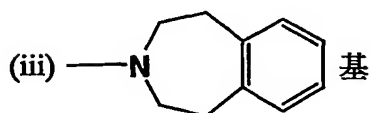
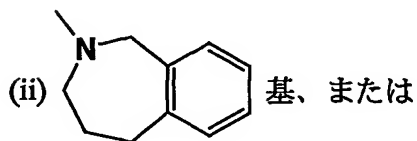
10

8.



C5～8炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～8員複素環と縮合した

15



(i)、(ii)および(iii)に示される環中、一つまたは二つの飽和炭素原子は

(1) 酸素原子、

(2) $-S(O)_s-$ 基、または

(3) $-NR^{83}-$ 基

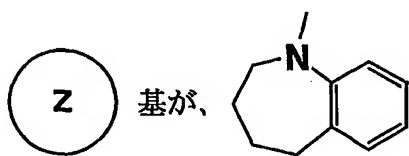
- 5 (基中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)に置き換わってもよい。)である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

9. R^{10} が、C2~8アルケニル基、C2~8アルキニル基、または

- 10 Cy c A基、グアニジノ基、 $-COR^{71}$ 基、 $-NR^{72}R^{73}$ 基、 $-OR^{74}$ 基、シアノ基および $-P(O)(OR^{82})_2$ 基(基中、すべての記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)から選択される1~5個の基によって置換されたC2~8アルケニル基またはC2~8アルキニル基である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

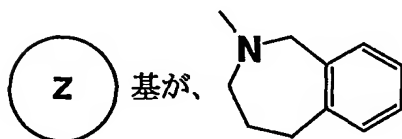
15

10.



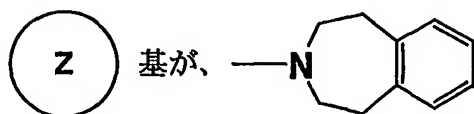
である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

20 11.



である請求の範囲 1 記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

12.



5 である請求の範囲 1 記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

13. 化合物が、

- (1) (3S) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 2 - ヘキサノン、
- 10 (2) (3S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 2 - ヘキサノン、
- (3) N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 -
- 15 [(1R, 2S) - 2 - ベンズアミドシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (4) N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - シクロヘキシルカルボキシアミド、
- (5) N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 -
- 20 [(1S, 2R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (6) N - [(3S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] ベンズアミド、

- (7) 4-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミド、
- (8) 3-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミド、
- (9) 2-ベンジルオキシ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミド、
- 10 (10) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] シンナミド、
- (11) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-3-シクロペンチルプロパンアミド、
- 15 (12) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-2-(5-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン-3-イル) アセトアミド、
- 20 (13) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-2-(2-フェニル-1, 6-ジヒドロピリミジン-6-オン-1-イル) アセトアミド、
- (14) 2-ベンゾイルアミノ-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル] ベンズアミド、
- 25

- (15) (3 S) - 5 - メチル - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニルアミノ) - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) ヘキサン - 2 - オン、
- 5 (16) (2 S) - N - [5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [1 - フェネチルピペリジン - 2 - イル] カルボキシアミド、
- (17) (2 S) - N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 10 (18) (2 S) - N - [5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- (19) (2 S) - N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 15 (20) (2 R) - N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- (21) 1 - シクロヘキシル - N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] カルボキシアミド、
- 20 (22) N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 3 - シクロペンチルプロパンアミド、
- 25 (23) N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1

- [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (24) N - [(3 R) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1
- 5 — [(1 S, 2 R) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (25) (2 S) - N - [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) アセチル) シクロヘキサン - 1 - イル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 10 (26) (2 S) - N - [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) アセチル) シクロヘキサン - 1 - イル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (27) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テ
- 15 — [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 2 - (1, 3 - ジアザスピロ [4, 5] デカン - 2, 4 - ジオン - 3 - イル) アセトアミド、
- (28) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テ
- 20 — [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (29) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テ
- 25 — [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (30) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 3, 4, 5 - テ
- [1 - (2 - (1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1

— [(1 R, 2 S) - 2 - (4-クロロフェニルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド、

(31) N- [(3 S) - 5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1

5 — [(1 R, 2 S) - 2-フェニルアセチルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

(32) N- [(3 S) - 5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1

10 — [(1 R, 2 S) - 2-ヒドロシンナモイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

(33) N- [5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1- [(1 R, 2 S) - 2-アセチルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

(34) N- [5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1- [(1 R, 2 S) - 2- (6-アミノニコチノイル) アミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

(35) N- [(3 S) - 5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1

20 — [(1 R, 2 S) - 2- (4- (t-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド、

(36) N- [(3 S) - 5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2 H-2-ベンズアゼピン-2-イル) - 3-ヘキシル] - 1

25 — [(1 R, 2 S) - 2- (キノキサリン-2-イルカルボニルアミノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド、

(37) N- [(3 S) - 5-メチル-2-オキソ-1- (1, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-ナフトイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミ
ド、

(38) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
5 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-(1-ベンゾチオフェン-2-イルカルボニルアミ
ノ) シクロヘキシル] カルボキシアミド、

(39) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
10 - [(1R, 2S)-2-(4-メトキシベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
カルボキシアミド、

(40) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-(4-ニトロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
15 カルボキシアミド、

(41) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-(4-フェニルベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
カルボキシアミド、

(42) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
20 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-(4-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシル]
カルボキシアミド、

(43) N- [(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
25 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
- [(1R, 2S)-2-(2-ピリジルカルボニルアミノ) シクロヘキシル]

カルボキシアミド、

- (44) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
-[(1R, 2S)-2-(4-*t*-ブチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシ
5 ル]カルボキシアミド、

(45) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
-[(1R, 2S)-2-(2-メチルチオニコチノイルアミノ)シクロヘキ
シル]カルボキシアミド、

- 10 (46) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
-[(1R, 2S)-2-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキシル]
カルボキシアミド、

- (47) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
15 ラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]
カルボキシアミド、

- (48) N-[(3S)-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-ベンズ
アゼピン-2-イル)-5-メチル-2-オキソ-6-ヘキシル]-1-[(1
20 R, 2S)-2-(6-クロロニコチノイルアミノ)シクロヘキシル]カル
ボキシアミド、

- (49) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
-[(1R, 2S)-2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)シク
25 ロヘキシル]カルボキシアミド、

(50) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ

トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 - [(1R, 2S)-2-(4-シアノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]
 カルボキシアミド、

(51) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 5 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 - [(1R, 2S)-2-(4-メチルベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]
 カルボキシアミド、

(52) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 10 - [(1R, 2S)-2-(4-トリフルオロメチルオキシベンゾイルアミノ)
 シクロヘキシル]カルボキシアミド、

(53) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 - [(1R, 2S)-2-(3-t-ブチル-1-メチルピラゾール-5-イ
 15 ルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド、

(54) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 - [(1R, 2S)-2-(N,N-ジ-n-プロピル-4-スルファモイル)
 ベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド、

(55) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 20 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 - [(1R, 2S)-2-メシルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド、

(56) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1
 25 - [(1R, 2S)-2-フェニルスルホニルアミノシクロヘキシル]カルボ
 キシアミド、

- (57) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-(4-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド、
- 5 (58) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1R, 2S)-2-(ピペラジン-1-イルカルボニルアミノ)シクロヘキシル]カルボキシアミド、
- (59) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(1, 3, 4, 5-テ
- 10 トラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-ヘキシル]ベンゼンスルホンアミド、
- (60) 1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メチル-2-ヘキサノン、
- 15 (61) 3-アミノ-1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-ヘキサノン、
- (62) (2S)-N-[(3S)-1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]-4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニル
- 20 アミノペンタンアミド、
- (63) N-[1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]-1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド、
- 25 (64) N-[1-(7-ベンジルオキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル)-5-メチル-2-オキソ-3-ヘキ

シル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

(65) N - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 1 - シクロヘキシルカルボキシアミド、

(66) N - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] ベンズアミド、

(67) N - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 3 - シクロペンチルプロパンアミド、

(68) N - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 1 - (2 - ベンジルオキシフェニル) カルボキシアミド、

(69) N - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] シンナミド、

(70) 1 - (7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 2 - ヘキサノン、

(71) 1 - (7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 - ヘキサノン、

(72) (2 S) - N - [1 - (7 - ヒドロキシ - 1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 2 H - 2 - ベンズアゼピン - 2 - イル) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、

- (73) N- [1- (7-ヒドロキシ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンズアゼピン-2-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -1- [(1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- 5 (74) (3S) -3-アミノ-1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-ヘプタノン、
- (75) (2S) -N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -3-ヘキシル] -4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニル
- 10 アミノペンタンアミド、
- (76) N- [(3S) -1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -1-シクロヘキシルカルボキシアミド、
- 15 (77) N- [(3S) -1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -3-シクロペンチルプロパンアミド、
- (78) N- [(3S) -1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -1- [(1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- 20 (79) N- [(3S) -1- (1-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -2-ベンジルオキシベンズアミド、
- 25 (80) (2S) -N- [(3S) -1- (1-エトキシカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル)

—5—メチル—2—オキソ—3—ヘキシル]—2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(81) (2S) —N— [(3S) —5—メチル—1— (1—メチル—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —2—オキソ—3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(82) (2S) —N— [(3S) —5—メチル—2—オキソ—1— (1— (3—フェニルプロピル) —2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(83) (2S) —N— [(3S) —5—メチル—2—オキソ—1— (1—フェネチル—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(84) (2S) —N— [(3S) —5—メチル—1— (1—イソプロピル—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —2—オキソ—3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(85) (2S) —N— [5—メチル—1— (1—カルボキシメチル—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —2—オキソ—3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

(86) (2S) —N— [(3S) —5—メチル—2—オキソ—1— (2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1H—1, 4—ベンゾジアゼピン—4—イル) —3—ヘキシル] —2—ベンジルオキシカルボニルアミノ—4—メチルペンタンアミド、

- (87) (2S) -N- [(3S) -1- (1-アミノカルボニルメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- 5 (88) (2S) -N- [1- (1- (2-ヒドロキシエチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (89) (2S) -N- [(3S) -1- (1-シアノメチル-2, 3, 4, 5
10 -テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (90) (2S) -N- [(3S) -1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾキサゼピン-4-イル) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル]
15 -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (91) N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾキサゼピン-4-イル) -3-ヘキシル] -1- [(1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- 20 (92) (2S) -N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-イル) -3-ヘキシル] -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタンアミド、
- (93) N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン-4-イル) -3-ヘキシル] -1
25 - [(1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、

- (94) (2 S) - N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 1 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - イル) - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 5 (95) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1, 1 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (96) (2 S) - N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3, 3 - ジオキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3, 2 - ベンゾチアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド、
- 10 (97) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (3, 3 - ジオキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3, 2 - ベンゾチアゼピン - 2 - イル) - 3 - ヘキシル] - 1 - [(1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- 15 (98) (2 S) - N - [(3 S) - 1 - (1, 1 - ジオキソ (3 H, 4 H, 5 H - ベンゾ [f] 1, 2, 5 - チアジアゼピン - 2 - イル)) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 3 - ヘキシル] - 4 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- 20 (99) N - [(3 S) - 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 4 - イル) - 3 - ヘキシル] - (1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボキシアミド、
- (100) N - [5 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 4 - イル) - 3 - ヘキシル] - (1 R, 2 S) - 2 - ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボキシ
- 25

アミド、

- (101) N- [5-メチル-2-オキソ-1- (1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-4-イル) -3-ヘキシル] - (1R, 2S) -2- (4-フルオロベンゾイルアミノ) シクロヘキシルカルボキシアミド、または

(102) N- [(3S) -1- (1, 1-ジオキソ (3H, 4H, 5H-ベンゾ [f] 1, 2, 5-チアジアゼピン-2-イル)) -5-メチル-2-オキソ-3-ヘキシル] - (1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシルカルボキシアミド

- 10 である請求の範囲1記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

14. 化合物が、

- (1) (3S) -3- (t-ブトキシカルボニルアミノ) -5-メチル-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) 15 ヘキサン-2-オン、
- (2) (3S) -3-アミノ-5-メチル-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) ヘキサン-2-オン、
- (3) N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) -3-ヘキシル] -1- 20 [(1R, 2S) -2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル] カルボキシアミド、
- (4) (2S) -N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) -3-ヘキシル] -4-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノペンタンアミド、
- (5) N- [(3S) -5-メチル-2-オキソ-1- (2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) -3-ヘキシル] -1- 25 シクロヘキシルカルボキシアミド、

- (6) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-4-ベンジルオキシベンズアミド、
- (7) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-3-ベンジルオキシベンズアミド、
- (8) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-2-ベンジルオキシベンズカルボキシアミド、
- 10 (9) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-1-[(1S, 2R)-2-ベンゾイルアミノシクロヘキシル]カルボキシアミド、
- (10) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]ベン
- 15 ズアミド、
- (11) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]-3-シクロペンチルプロパンアミド、
- (12) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]シン
- 20 ナミド、
- (13) N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)-3-ヘキシル]ベンゼンスルホンアミド、または
- 25 (14) (2S)-N-[(3S)-5-メチル-2-オキソ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンゾキサゼピン-5-イル)-3-ヘキ

シル] - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - メチルペンタンアミド
である請求の範囲 1 に記載のベンゼン縮合ヘテロ環誘導体またはその非毒性塩。

15 15. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される、ベンゼン縮合ヘテ
ロ環またはその非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

16. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される、ベンゼン縮合ヘテ
ロ環またはその非毒性塩を有効成分として含有するシステインプロテアーゼ
阻害剤。

10

17. システインプロテアーゼが、カテプシン K、カテプシン S、カテプ
シン L、カテプシン B、カテプシン H、カルパインまたはカスパーゼ - 1 で
ある請求の範囲 16 に記載の阻害剤。

15 18. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示されるベンゼン縮合ヘテロ
環またはその非毒性塩を有効成分として含有する、炎症性疾患、アポトーシ
スによる疾患、免疫応答の異常による疾患、自己免疫性疾患、生体構成蛋白
質の分解による疾患、ショック、循環器系異常、血液凝固系の異常、悪性腫
瘍、後天性免疫不全症候群 (AIDS) および AIDS 関連疾患 (ARC)、
20 寄生虫性疾患、神経変性性疾患、肺障害、骨吸収性疾患、内分泌亢進性疾患
の予防および/または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D223/16, 401/12, 403/12, 281/02, 281/10, 491/056, 491/048, 471/04, 243/14, 417/06, 405/06, 267/14, 409/12, 285/36, A61K31/55, 31/675, 31/554, 31/5513, 31/553, 38/04, 38/05, 38/06, C07K5/062, A61P43/00, 29/00, 37/06, 35/00, 7/04, 7/06, 1/04, 1/16, 19/02, 21/04, 3/10, 25/28, 25/00, 9/10, 11/00, 11/06, 31/04, 13/08, 21/00, 37/08, 3/14, 19/10, 27/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D223/16, 401/12, 403/12, 281/02, 281/10, 491/056, 491/048, 471/04, 243/14, 417/06, 405/06, 267/14, 409/12, 285/36, A61K31/55, 31/675, 31/554, 31/5513, 31/553, 38/04, 38/05, 38/06, C07K5/062, A61P43/00, 29/00, 37/06, 35/00, 7/04, 7/06, 1/04, 1/16, 19/02, 21/04, 3/10, 25/28, 25/00, 9/10, 11/00, 11/06, 31/04, 13/08, 21/00, 37/08, 3/14, 19/10, 27/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 11-147873, A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 June, 1999 (02.06.99), Full text (Family: none)	1-18
A	EP, 603769, A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION), 29 June, 1994 (29.06.94), Full text & JP, 7-70058, A	1-18
A	EP, 364344, A2 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.), 18 April, 1990 (18.04.90), Full text & JP, 2-256654, A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 April, 2001 (11.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D223/16, 401/12, 403/12, 281/02, 281/10, 491/056, 491/048, 471/04, 243/14, 417/06, 405/06, 267/14, 409/12, 285/36, A61K31/55, 31/675, 31/554, 31/5513, 31/553, 38/04, 38/05, 38/06, C07K5/062, A61P43/00, 29/00, 37/06, 35/00, 7/04, 7/06, 1/04, 1/16, 19/02, 21/04, 3/10, 25/28, 25/00, 9/10, 11/00, 11/06, 31/04, 13/08, 21/00, 37/08, 3/14, 19/10, 27/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D223/16, 401/12, 403/12, 281/02, 281/10, 491/056, 491/048, 471/04, 243/14, 417/06, 405/06, 267/14, 409/12, 285/36, A61K31/55, 31/675, 31/554, 31/5513, 31/553, 38/04, 38/05, 38/06, C07K5/062, A61P43/00, 29/00, 37/06, 35/00, 7/04, 7/06, 1/04, 1/16, 19/02, 21/04, 3/10, 25/28, 25/00, 9/10, 11/00, 11/06, 31/04, 13/08, 21/00, 37/08, 3/14, 19/10, 27/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
 日本国公開実用新案公報 1971-1992
 日本国登録実用新案公報 1994-1996
 日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 11-147873, A (山之内製薬株式会社) 2. 6月. 1999 (02. 06. 99) 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	E P, 603769, A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 29. 6月. 1994 (29. 06. 94) 全文 & J P, 7-70058, A	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 04. 01

国際調査報告の発送日

24.04.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4 C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 3 6 4 3 4 4, A 2 (MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 18. 4月. 1990 (18. 04. 90) 全文 & JP, 2-256654; A	1-18